

**Bioptische Untersuchung zur
neurogenen Achalasie des
Musculus sphincter ani internus**

Joachim P. Welskop

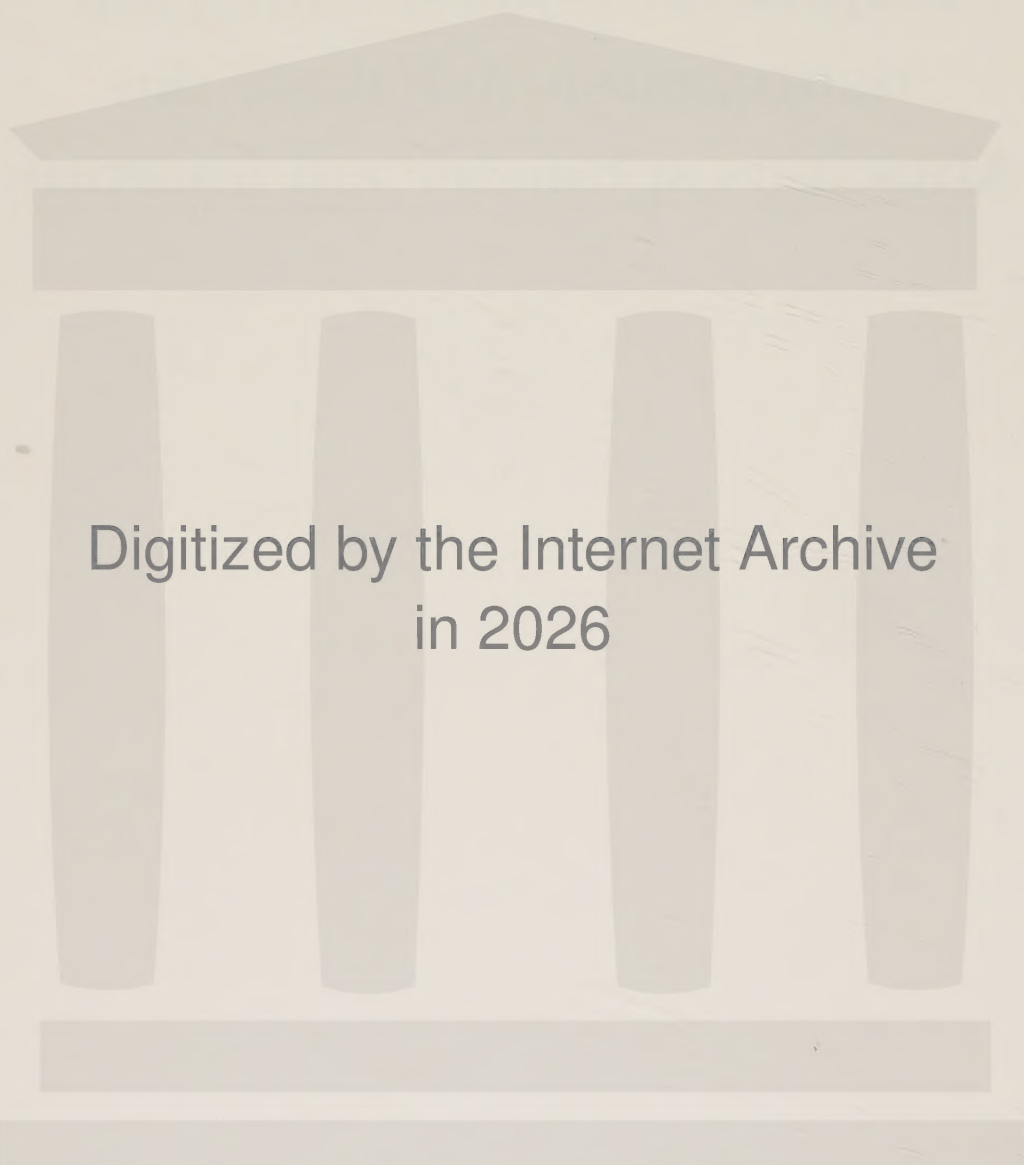
Disbui.QU Mainz

1989



**Bioptische Untersuchung zur
neurogenen Achalasie des
Musculus sphincter ani internus**

Joachim P. Welskop



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554415_0080

Aus der Abteilung für
Kinderpathologie des Pathologisch - Anatomischen Institutes der
Johannes - Gutenberg - Universität Mainz

Leitung:
Prof. Dr. med. H. Müntefering

Bioptische Untersuchungen zur neurogenen Achalasie
des Musculus sphincter ani internus

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanmedizin der Johannes - Gutenberg - Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Joachim P. Welskop
aus Trier

Mainz, 1989

Dekan:	Professor Dr. med. M. Thelen
1. Gutachter:	Professor Dr. med. H. Müntefering
2. Gutachter:	Professor Dr. med. S. Hofmann von Kap-Herr
Tag der Promotion:	15. November 1989

Gliederung

1. **Einleitung**
2. **Colon und Anorectum**
 - 2.1 Embryogenese
 - 2.2 Makro- und mikroskopische Anatomie
 - 2.3 Physiologie der glatten Darmmuskulatur
 - 2.4 Extra- und intramurale Innervation
 - 2.5 Colonmotilität und Defäkation - reflektorisches Geschehen
3. **Congenitale Innervationsstörungen**
 - 3.1 Pathologie und Pathophysiologie
 - 3.2 Enzymhistochemische Befunde
4. **Ergebnisse**
 - 4.1 Untersuchungsgut
 - 4.2 Methodik
 - 4.3 Befunde
5. **Diskussion**
6. **Zusammenfassung**
7. **Literaturangabe**

1. Einleitung

Dieser Arbeit lag die Frage zugrunde, ob eine Achalasie des Musculus sphincter ani internus aufgrund histologischer und histotopochemischer Charakteristika diagnostiziert werden kann.

Sehr lange sah man die Ursache der Achalasie in einem Spasmus des Sphinter ani. Erst 1956 wiesen Rehbein und Hühner darauf hin, daß beim idiopathischen Megacolon die Öffnungsinsuffizienz des Sphincter internus so zu deuten sei wie das enge Segment bei M. Hirschsprung.

Ätiologisch unterscheidet man heute drei Formen der Analsphincterachalasie.

A) die neurovegetativ-psychogene Form

Hauptsächlich A. M. Holschneider hat auf diese Form hingewiesen (73, 74, 76, 82).

In der Anamnese der betroffenen Kinder findet man ein erzwungenes Darmtraining, bevor sie physiologisch zu einer kontrollierten Defäkation in der Lage sind. Eine Erhöhung des Sympathicotonus soll zu einer Tonuserhöhung des Musculus sphincter ani internus führen. Häufig findet man auch eine Relaxierungshemmung der willkürlichen Beckenboden- und Sphinctermuskulatur bei der Defäkation.

Diagnostisch ist diese Form gut abzugrenzen, kann allerdings in schweren Fällen therapeutisch eine Sphinctermyotomie erforderlich machen, um so die Voraussetzung für eine folgende psychologisch-psychiatrische Therapie zu schaffen.

B) Die myogene Form

Chronische Entzündungen im Gefolge von Abszessen, Fissuren, Rhagaden, Fisteln, Kryptitiden sind es, die den Muskel pathologisch verändern. Fibrose und Sklerose als Folgezustand der chronischen Entzündung vermindern die plastische Dehnbarkeit des M.sphincter ani internus. Der reflektorische Sphincterspasmus erfordert einen erhöhten Austreibungsdruck bei der Defäkation, wodurch vermehrt Stuhl in die Krypten gepreßt wird, somit die Entzündung weiter unterhält und

sie weiter stimuliert - ein Circulus vitiosus kommt in Gang.

(Duhamel65,69, Eisenhammer53, Gensinger72, Hochuli62, Holschneider73,74,76,82, Ruedi70)

C) Die neurogene Form

Weil das Vorhandensein von Ganglienzellen im Musculus sphincter ani internus negiert wurde (Fleischhauer66, Stelzner65), sagte man, daß die neurogene Sphincterachalasie nichts anderes sei als das bekannte Bild des M. Hirschsprung mit ultrakurzem Segment (Holschneider 82).

Nixon sagt, ebenfalls 1982, daß ein Segment so kurz sein kann, daß es nur den Sphincter internus betrifft und der Begriff Analachalasie vorzuziehen sei.

Zur Abgrenzung der Analsphincterachalasie vom Krankheitsbild des M. Hirschsprung mit ultrakurzem Segment stellen Meier-Ruge 1985 und Meier-Ruge und Schärli 1986 fest, daß der M. Hirschsprung mit ultrakurzem Segment eine Erkrankung des distalen, resp. supraanal Rectums ist mit einer Ausdehnung maximal bis zu 5cm proximal der Linea dentata und einer Häufigkeit von 2-3 % der congenitalen Innervationsstörungen.

Das Vorhandensein von Ganglienzellen im Musculus sphincter ani internus - eine physiologische Hypoganglionose konnte von mehreren Untersuchern festgestellt werden (Fadda 76, Daum 76, Munakata 78, Okamoto 82, Meier-Ruge 83) - und die Abgrenzung vom M. Hirschsprung mit ultrakurzem Segment läßt folgende Definition der Sphincterachalasie zu: Die congenitale neurogene Sphincterachalasie ist ein eigenständiges Krankheitsbild, verursacht durch eine Störung oder Nichtanlage nervöser Strukturen, im speziellen der Ganglienzellen.

Während bei congenitalen Innervationsstörungen beide intramuralen Nervenplexus betroffen sind, kann bei erworbenen Innervationsstörungen auch nur der Plexus submucosus betroffen sein (Okamoto67), eine Hypoganglionose nur den Plexus myentericus betreffen (Ariel 85) oder eine Aganglionose segmental ausgebildet sein (Taguchi 83). Als

Ursache erworbener Innervationsstörungen wurde in der Vergangenheit die Colitis ulcerosa, hypoxämische Zustände, Infektionen wie die Chagas-Krankheit, die B 1 Avitaminose und die diabetische Neuropathie gesehen (Mayer 74, Meier-Ruge 73, Earlam 85, Taguchi 85, Schiller 82, Moore 79). Da die Degeneration nervöser Strukturen der Darmwand nur dann auftritt, wenn gleichzeitig auch die Muskulatur stirbt - die Darmwandmuskulatur besitzt eine trophische Funktion für die Erhaltung des vegetativen Nervensystems und bildet somit eine funktionelle Einheit - sollten o. g. Ursachen kritisch betrachtet werden. Im speziellen die Ischämietoleranz beträgt mehrere Stunden. (persönl. Mitteilung Meier-Ruge).

Bevor die klinische Verdachtsdiagnose 'Sphincterachalasie' gestellt werden kann, muß eine Reihe sich gegenseitig ergänzender diagnostischer Maßnahmen erfolgen, die, wenn auch die Pathophysiologie nicht letztendlich geklärt ist, eine Diagnose erlauben (Holschneider 82, Meier 82). Die Symptome 'chronische Obstipation', 'Inkontinenz' und 'Diarrhoe' werden abgeklärt durch folgendes diagnostisches Instrumentarium: Klinische Untersuchung und Anamneseerhebung; Röntgenkontrastdarstellung des Enddarms; Elektromyographische Untersuchung von glatter und quergestreifter Muskulatur; Elektromanometrische Untersuchung des Enddarms bei verschiedenen simulierten Bedingungen - u. a. wird hier der wichtige Nachweis geführt, ob auf Rectumdistension eine reflektorische Relaxierung des Musculus sphincter ani internus stattfindet; Biopsieentnahme zur histologischen und enzymhistochemischen Untersuchung.

Hat sich nach Ausschluß anderer anorectaler Erkrankungen die Verdachtsdiagnose Sphincterachalasie erhärtet, wird bei den betroffenen Kindern eine Sphinctermyectomy durchgeführt. Da die Enzymhistochemie heute die allgemein anerkannte Methode in der Diagnostik congenitaler Innervationsstörungen von Colon und Rectum darstellt (Meier-Ruge 73,74,75,86, Chow 83, Munakata 78), lag es nahe den bisher nur Gegenstand weniger hi-

stochemischer Untersuchungen - Musculus sphincter ani internus (Fadda 76, Daum 76) histotopochemisch bei Kindern mit der Diagnose Sphincterachalasie zu untersuchen und mit Befunden vorgeschalteter Darmanteile zu vergleichen.

Für die Anwendbarkeit der enzymhistochemischen Diagnostik auf den Musculus sphincter ani internus sprachen seine morphologische Identität mit der Darmringmuskulatur, die physiologische Hypoganglionose, seine parasympathische Zusatzversorgung aus den sacralen Segmenten S 2-4 und der embryologisch bedingte gleiche Ursprung der Ganglienzellen. In den Ergebnissen dieser Arbeit wird gezeigt, daß der Musculus sphincter ani internus bei congenitalen Innervationsstörungen ein der supraanalen Rectumwand analoges enzymhistochemisches Veränderungsmuster aufweist.

2. Colon und Anorectum

2.1 Embryogenese

Die Entwicklung des Anorectums erfolgt von der 4. Woche bis zum 6. Monat, was einer Scheitelsteißlänge von 4 - 200 mm entspricht (Langmann 80, Schärli 71).

Den Keimblättern, die sich in der 4. - 8. Schwangerschaftswoche entwickeln, kann man folgende in dieser Arbeit interessierende anatomische Strukturen zuordnen: Ektoderm - Peripheres Nervensystem, Neuralleistenzellen, Analkanalhaut. Entoderm - Magen-Darm-Kanal mit Vorder-, Mittel- und Hinterdarm. Mesoderm - quergestreifte Muskulatur.

Während die Kloake bei niederen Tieren als gemeinsame Öffnung von Darmkanal, Harn- und Geschlechtsorgan von einem Muskel umschlossen wird, wächst beim menschlichen Embryo in der 5. - 8. Schwangerschaftswoche das Septum urorectale vor und trennt die Kloake in einen ventralen Sinus urorectalis und einen dorsalen Sinus anorectalis. Die vollständige Unterteilung der Kloake vollzieht sich durch das Einwachsen von zwei lateralen Mesodermfalten. Die Bildung des äußersten Ab-



schnitts des Analkanals erfolgt in der 7. - 9. SSW durch das Ektoderm. In der 8. SSW erreicht das Septum urorectale die Kloakenmembran und verwächst mit ihr zum Perineum. Nach der 9. Woche zerfällt die Analmembran durch Desquamation und schafft so eine offene Verbindung zwischen Rectum und äußerer Oberfläche (Schärli 71, Hamilton 72, Langmann 80). Die ersten Muskelfasern des Musculus sphincter ani externus sind in der 7. Woche und die des Musculus sphincter ani internus in der 17. Woche als terminale Verdickung der Ringmuskelschicht zu erkennen (Schärli 71). Parallel dazu verläuft die Entwicklung des autonomen Nervensystems.

Bei der Einsenkung der Neuralplatte tritt an beiden Wülsten der Neuralrinne eine charakteristische Gruppe von Zellen auf. Sie werden als Neuralleistenzellen bezeichnet, stammen vom Ektoderm ab und wandern als Einzelzelle mit amöboiden Bewegungen aus, wenn sich das Neuralrohr geschlossen hat (Langmann 80). Aus diesen Neuralleistenzellen entwickeln sich Pigmentzellen, Sympathicoblasten, Schannzellen, sympathischer Grenzstrang, parasympathische Ganglien, viscerale und enterische Ganglien (Bolande 74).

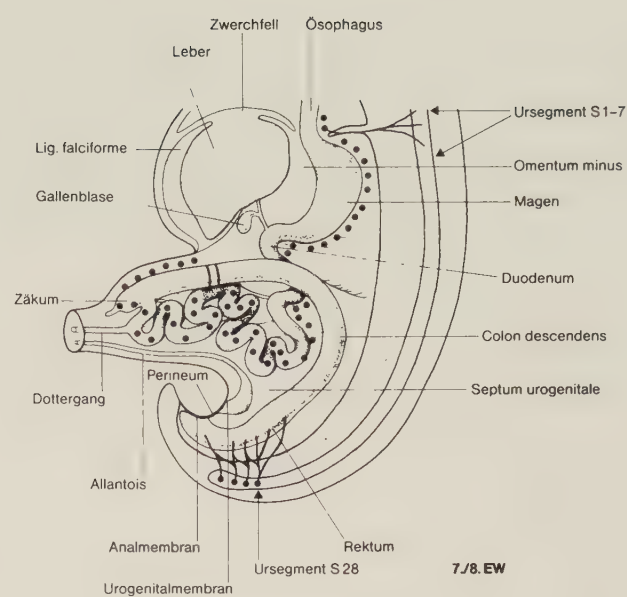
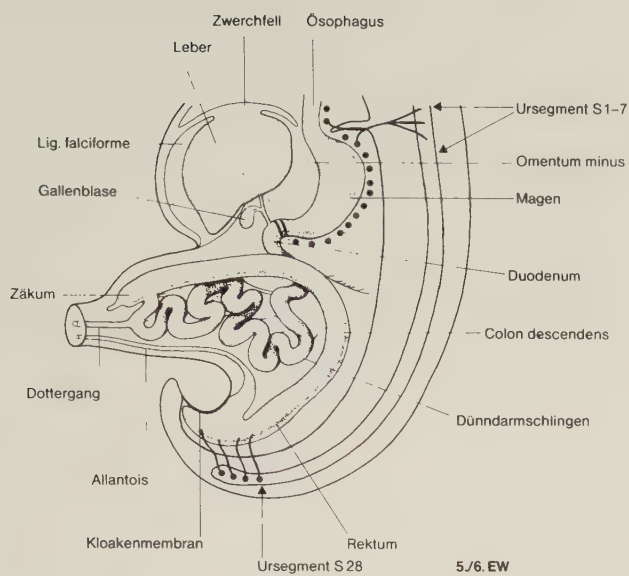
Während der 5. SSW erreicht von den Ursegmenten S1-8 (Le Douarin 73,81) ein Paar starker Vagusnerven den oberen Ösophagus (Okamoto 67). Gleichzeitig erfolgt die Anlage der extramuralen parasympathischen Innervation von der Flexura coli sinistra bis zum Rectum aus den Ursegmenten distal S 28, den späteren Sacralnerven S 2-4 (Le Douarin 73,81, Okamoto 82). Von den sympathischen Grenzstranglien wandern Sympathicoblasten in die präaortalen Ganglien und sympathischen Nervenplexus der einzelnen Organe. In der 6. SSW sind Neuroblasten außerhalb der Ringmuskelschicht um den Ösophagus herum zu sehen.

Die 7. SSW ist dadurch gekennzeichnet, daß Neuroblasten den Ösophagus, den Magen, das Duodenum und den oberen Teil des Mitteldarms besiedelt haben. Sympathische Fasern haben den Darm über die Mesenterien erreicht (Okamoto 82).

In der 8. SSW sind die Neuroblasten bis zur

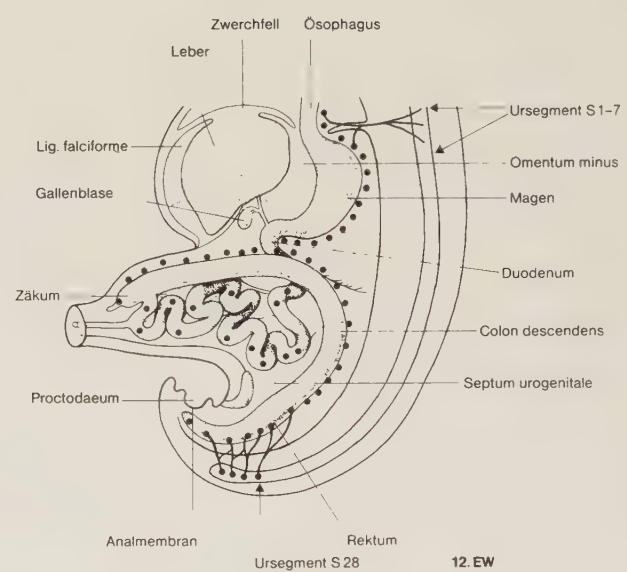
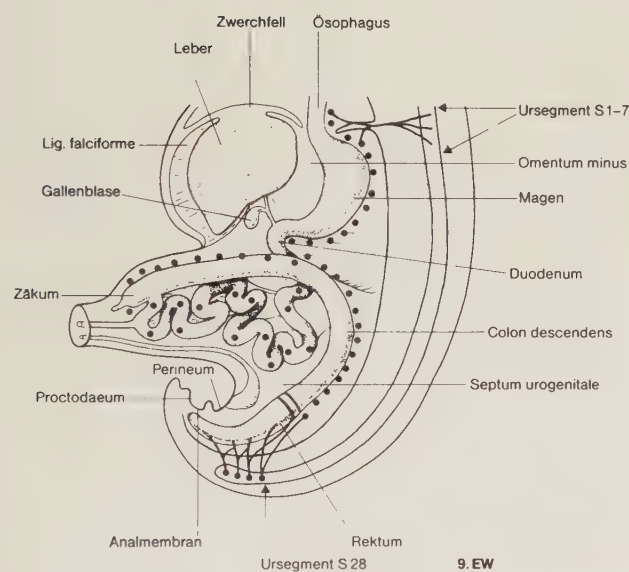
Colonhälfte vorgedrungen. Harnblase und Ureteren sind frei von Neuroblasten. In der 9. - 12. SSW dringen die Neuroblasten bis in den Anorectalbereich vor.

Bis zu 16. SSW ist der Plexus submucosus durch Auswandern von Neuroblasten durch die Ringmuskelschicht ebenfalls in einem cranio-caudalen Entwicklungsprozeß ausgebildet, wobei die Entwicklung des Plexus submucosus der Entwicklung des Plexus myentericus etwa eine Woche hinterherhinkt (Weinberg 75, Okamoto 82). Im Gegensatz zum cranio-caudalen Entwicklungsprozeß der enterischen Ganglien entwickeln sich die autonomen Nervenplexus der Beckeneingeweide aus Neuroblasten, die seit der 6. SSW aus sacralen Segmenten auswandern und die Besiedlung der Beckeneingeweide in der 10 SSW abgeschlossen haben (Okamoto 82). Für die Migration, Reifung und Differenzierung der Neuroblasten sind der Nerve growth factor, eine präformierte Darmanlage und die Freisetzung neurotropher Substanzen aus dem Zielgewebe von Bedeutung (Hendry 81, Burnstock 81, Le Douarin 81).



a)

b)



c)

d)

Schema 1 Meier-Ruge, W. 1983 Embryonalentwicklung von Anorectum und autonomen Nervensystem

a) 5./6. Embryonalwoche

b) 7./8.

c) 9.

d) 12.

2.2 Makro- und mikroskopische Anatomie

Die in dieser Arbeit interessierenden anatomischen Strukturen wurden erstmal anno 1555 von Vaselius untersucht und blieben bis in die Gegenwart - Hansen 1976 - Gegenstand medizinischer Forschung.

Die Kontinenz, deren Erlangung und Bewahrung, ist nicht die Leistung eines einzelnen Organs, sondern das Ergebnis des Zusammenspiels mehrerer Strukturen, die man unter dem Sammelbegriff Kontinenzorgan subsumieren kann (Stelzner 1965).

Physiologisch-funktionell kann die Unterteilung des Kontinenzorgans in einen willkürlichen und unwillkürlichen Anteil erfolgen.

1) Willkürlicher Anteil

A) Musculus sphincter ani externus mit drei Anteilen

- Pars profundus
- Pars superficialis
- Pars subcutaneus

B) Musculus levator ani mit drei Anteilen

- Musculus puborectalis
- Musculus pubococcygeus
- Musculus ileococcygeus

2) Unwillkürlicher Anteil

A) Musculus sphinter ani internus als terminale Fortsetzung des Stratum circulare der Darmwand

B) Musculus canalis ani (Hansen 1976)

C) Musculus corrugator ani

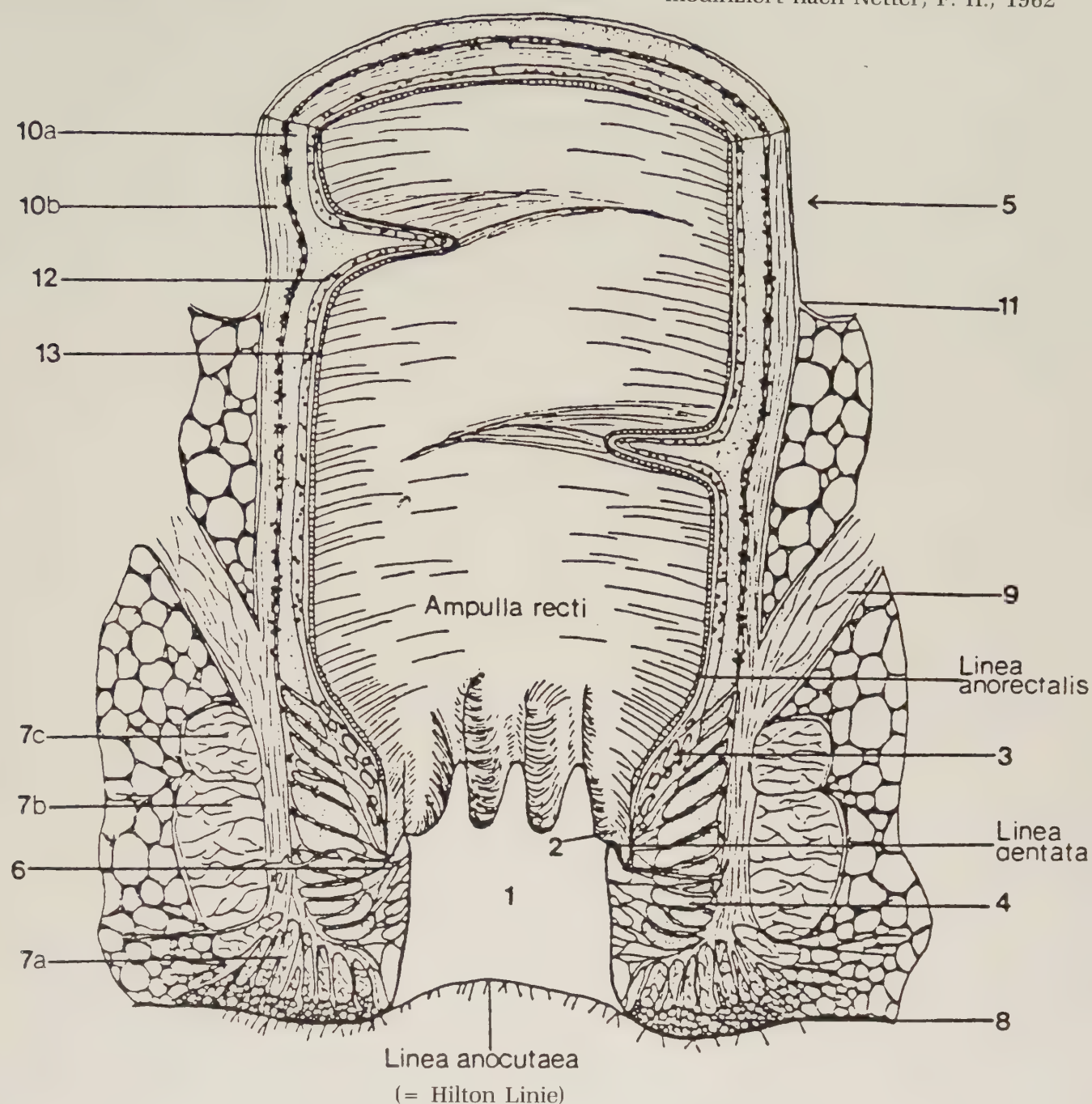
D) Corpus cavernosum recti

E) Hypersensible Analkanalhaut

Hinsichtlich des Ursprungs und der Zuordnung der Mm. canalis ani und corrugator ani zu anderen anatomischen Strukturen gibt es in der Literatur keinen einheitlichen Tenor. Durch die Puborectalmuskulatur wird die Linea anorectalis markiert, an der das Rectum in den Analkanal übergeht.

Während das Rectum die typische Colonschleimhaut mit tiefen Krypten, Saum- und Becherzellen aufweist, beginnt an der Linea

anorectalis ein Übergansepithel, ein geschichtetes Säulenepithel. Distal der Linea dentata findet sich unverhorntes Plattenepithel, die hochsensible Analkanalhaut, die an der Linea anocutanea in verhorntes Plattenepithel übergeht.



Kontinenzorgan, Sagittalschnitt

- 1) Analkanal
- 2) Kryptenzone
- 3) Corpus cavernosum recti
- 4) Musculus sphincter ani internus
- 5) Rectum
- 6) M. canalis ani
- 7) Musculus sphincter ani externus
 - a) Pars subcutaneus
 - b) Pars superficialis
 - c) Pars profundus

- 8) M. corrugator ani
- 9) M. levator ani
- 10) Tunica muscularis
 - a) Lamina circularis
 - b) Lamina longitudinalis
- 11) Peritonealumschlag
- 12) Tunica mucosa
- 13) Tunica submucosa

2.3 Physiologie der glatten Darmmuskulatur

Von der Erregungsbildung bis zur Kontraktion besitzt die glatte Muskelzelle alle Kompetenzen für den motorischen Akt - es besteht eine myogene Automatie. Glatte Muskelzellen besitzen ein basales Membranpotential, das organspezifisch einem bestimmten Rhythmus unterworfen ist (Golenhofen 78). Bezeichnungen für diese Eigenschaft der glatten Muskulatur sind: Basis electrical rhythm (Bess 1968) und

Pacesetter potential (Code u. Sznrszewski 1970) und

Multispike complexes (Holman 1969).

Eine andere Eigenschaft der glatten Muskulatur ist der Sperrtonus, der als nicht energieverbrauchender Zustand anhaltend eine Verkürzung bewirken und Widerstand gegen Öffnung leisten kann (Reichel 1960).

Somit ist die glatte Sphincter- und Colonmuskulatur in weitaus größerem Maße als die quergestreifte Muskulatur dazu befähigt unbeeinflusst von externer Innervation eine Dauerleistung zu erbringen und Haltefunktion auszuüben.

2.4 Extra- und intramurale Innervation

Der Einteilung aus Kap. 2.2 folgend unterscheidet man willkürlichen und unwillkürlichen Anteil des Kontinenorgans.

Die willkürliche Innervation des Musculus sphincter ani externus erfolgt aus dem Ramus perinealis und Ramus hämorrhoidalis inferior des Nervus pudendus aus S 2-4, sowie aus dem Plexus coccygeus aus S 4-5 (Bishop 56, Braus 60, Goetze 51, Henry 84, Percy 80, Schuster 62, Snooks 86, Stelzner 60).

Die Innervation des Musculus levator ani erfolgt durch den Nervus levatorius aus dem Plexus pudendus S 3-4 (Daum 70, Percy 81, Stelzner 76, Goetze 51, Schärli 70).

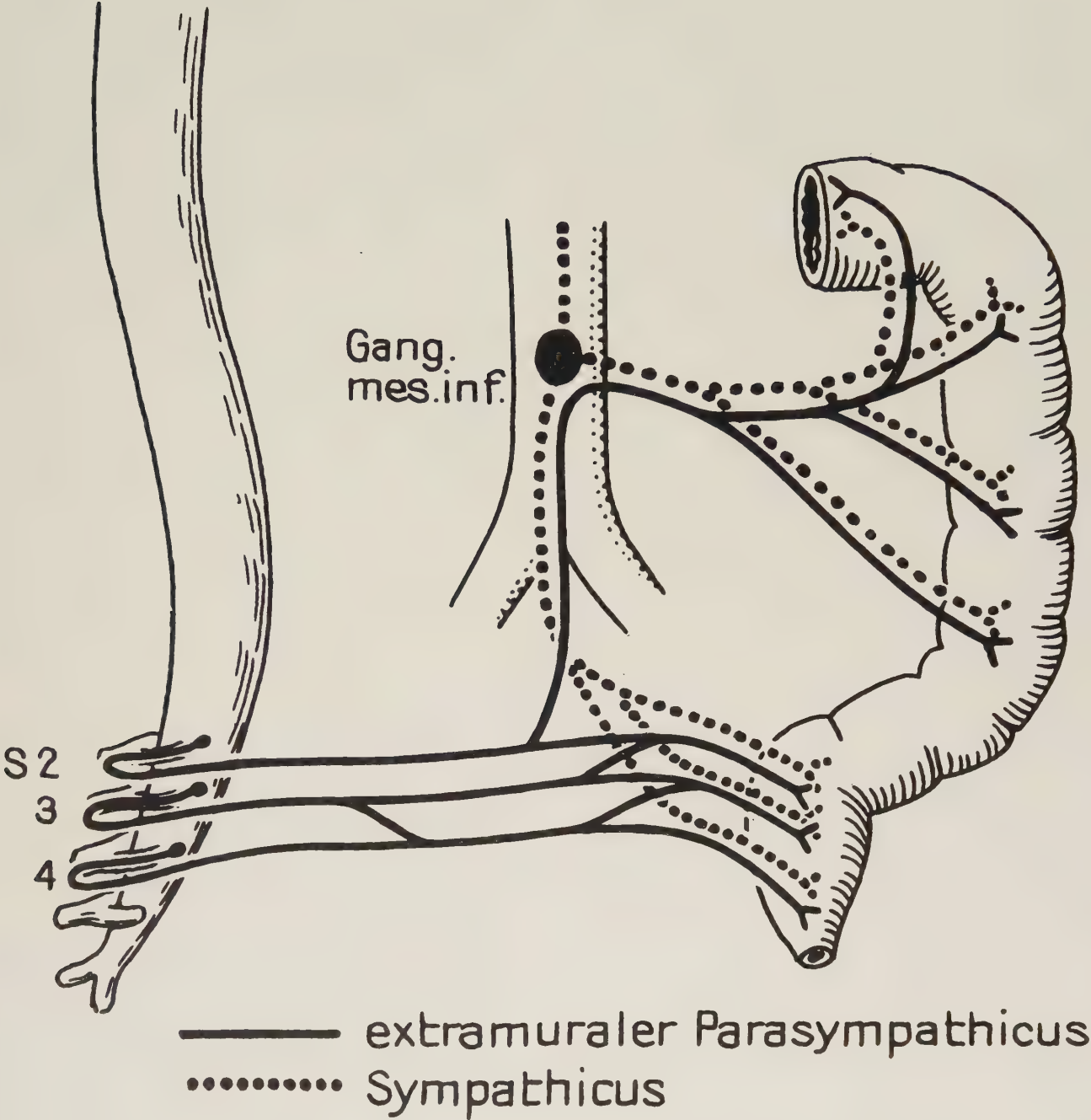
Meissnersche Körperchen, Krausesche Endkolben, Golgi Mazzonische Körperchen und freie Nervenendigungen der hochsensiblen Analkanalhaut leiten ihre Afferenzen über

die Rami hämorrhoidales inferiores zu den sacralen Segmenten S 2-4 (Duthie 60, Schärli 71).

Die unwillkürliche Innervation erfolgt durch die extramural an den Darm herantretenden Sympathicus und Parasympathicus in Verbindung mit den intramuralen Nervenplexus.

Der extramural liegende sympathische Plexus hypogastricus inferior, auch Plexus pelvinus genannt, versorgt das Rectum durch die Nervi rectales und den Sphincter durch ein vegetatives Geflecht (Burleigh 83, Johnson 81, Goetze 51). Afferenzen aus der submucösen Darmwand sollen über die sympathischen Grenzstrangganglien die Hintersäule der grauen Substanz erreichen und so einen Reflexbogen bilden (Stach 75).

Ab der Mitte des Colon transversum besteht eine parasympathische Zusatzinnervation aus Neuronen des lateralen Teiles der grauen Substanz zwischen Vorder- und Hintersäule der sacralen Segmente S 2-4 (Burleigh 83, Holschneider 78, Okamoto 82). Die Anzahl parasympathischer Nerven wächst dabei von der linken Colonflexur zum Sphincter hin exponentiell (Meier-Ruge 72).



Parasympathische Zusatzinnervation des distalen Colons und Anorectums aus den Sacralwurzeln S 2-4

Das intramurale Nervensystem ist autonom und auch nach Durchtrennung aller extramuralen Fasern in seiner Funktion nicht gestört (De Groat 78). Die extramural an die Darmwand mit den Blutgefäßen herantretenden Nervenfasern finden dabei synaptischen Kontakt mit dem intramuralen Nervensystem (Johnson 81). Von den beiden intramuralen Nervenplexus reicht der Plexus myentericus am weitesten caudal. Der Plexus myentericus endet 4 mm, der Plexus submucosus profundus 7 mm und der Plexus submucosus superficialis 10 mm cranial der analen Begrenzung (Aldridge und Campbell 1967). Weil die Ganglienzelldichte im Musculus sphincter ani internus nicht mehr die Dichte vorgeschalteter Darmanteile besitzen, wählte man den Begriff einer physiologischen Hypoganglionose des Musculus sphincter ani internus (Fadda 76, Daum 76, Meier-Ruge 83, Okamoto 82, Munakata 78). Im Gegensatz zum Colon aber besitzt der Sphincter eine Versorgung durch sympathische und parasympathische Nerven, die direkt an der glatten Muskulatur enden (Baumgarten 72, Stelzner 74).

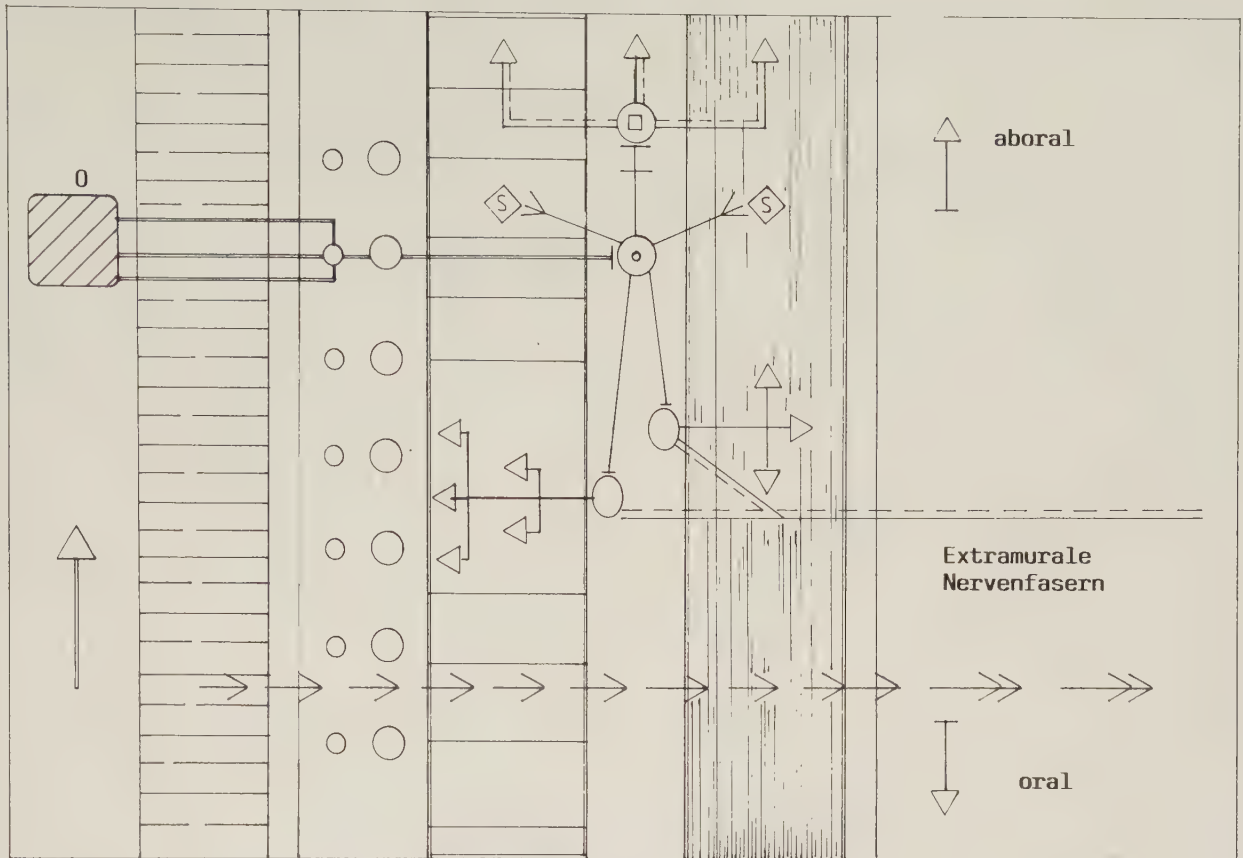
2.5 Colonmotilität und Defäkation - reflektorisches Geschehen

Obwohl Colon- und Rectumringmuskulatur und der Musculus sphincter ani internus als deren terminale Fortsetzung morphologisch identisch sind, unterscheiden sie sich doch erheblich in ihrer motorischen Aktivität. Beispielsweise wurden als organspezifischer myogener Rhythmus für Colon und Rectum 3-6 Depolarisationen/min. und für den Sphincter internus 6-30 Dep./min. angegeben (Ustach 70, Wankling 68, Garrett 74).

Das intramurale Nervensystem besitzt dabei modulativen Charakter um muß extramurale Impulse mit der myogenen Automatie koordinieren (De Groat 78, Gershon 81, Bortoff 72). Man unterscheidet drei Nervenfasertypen und zwar cholinerge, adrenerge und p-Fasern, die intramural transmitterfreisetzen den inhibitorischen Neuronen entsprechen und somit nicht adrenerger, nicht cholinерger

Natur sind (Baumgarten 70,72, Burnstock und Campbell 70). Als Transmittersubstanzen finden wir vasoaktives intestinales Polypeptid, Substanz p, Prostaglandin, Histamin etc. (Baumgarten 70, Burnstock 73, Larsson 83, Burleigh 83, Okasora 86). Die Konzentration der Neuropeptide ist dabei im Musculus sphincter ani internus deutlich niedriger als in anderen Sphincteren des Darms (Mc Gregor 84). Einen Peristaltikreflex stellt man sich heute folgendermaßen vor: Der myogene Schrittmacher verursacht automatische Depolarisationen der Längsmuskulatur mit Verkürzung des Darmanteils und folgender Depolarisation der Ringmuskulatur mit Segmentation des Darms. Ein in das Colon eintretender Stuhlbolus bewirkt über Druckrezeptoren in der Submucosa eine Weiterleitung der Afferenz vom Plexus submucosus zum Plexus myentericus. Cholinerge postsynaptische excitatorische Potentiale bewirken eine Kontraktion der Ringmuskelschicht und Längsmuskelschicht oral des Bolus und über inhibitorische postsynaptische peptiderge Neurone wird die Ansprechbarkeit der Ringmuskelschicht gegenüber dem myogenen Schrittmacher unterdrückt und die Muskulatur aboral des Bolus relaxiert (Holschneider 84, Wood Mayer 78, Wood 81, Burnstock 72, Gershon 81, Hirst 73, Schärli 82).

Die Verschaltung eines solchen Peristaltikreflexes wird durch folgendes Schema gezeigt.



1 2 3 4 5 6 7 8

◇	myogener autonomer Schrittmacher
○	Interneuron
◻	purinerges Neuron
---	purinerg
---	sympathisch postganglionär
—	parasympathisch präganglionär
○	Ganglienzelle
→	Autonome Innervation von Gefäßen, Sekretions-, Resorptionsaufgaben

0	Stuhlbolus
1	Darlumen
2	Mucosa
3	Muscularis mucosa
4	Submucosa mit Plexus submucosus superficialis und profundus
5	Ringmuskulatur
6	Plexus myentericus
7	Längsmuskulatur
8	Serosa

Autonome Innervation der Darmwand

Schema 4:

Peristaltikreflex

modifiziert nach Wood '81 / Schärli '82

Sympathische Impulse wirken auf die Colonomotilität im Sinne einer Kontraktionshemmung und parasympathische Impulse im Sinne einer Aktivitätssteigerung (Neya 84, Johnson 81, Burnstock 73, Baumgarten 67, De Groat 78, Okasora 86, Bouvier 81). Die parasympathische Zusatzversorgung aus den sacralen Segmenten S 2-4 bewirkt so eine potentielle Zunahme der Kraft und populsiven Aktivität der Ringmuskulatur (De Groat 78, Meier-Ruge 72, Garrett 69,74,81). Neurotransmitter in parasymphatischen Fasern und somit kontraktionsvermittelnd ist Acetylcholin. Acetylcholinausschüttung wird verhindert durch Sympathicusstimulation oder Erregung nicht-adrenerger nicht cholinерger inhibitorischer Neurone (Beani 69, De Groat 78, Bülbring 81). Die wichtigste Funktion zur Erhaltung der Kontinenz übernimmt im Zusammenspiel mit den anderen Komponenten des Kontinenzorgans der Musculus sphincter ani internus (Stelzner 65, Hansen 76, Duthie 82, Deucher 76). Der unbewußt aufrechterhaltene Dauertonus dieses Muskels steuert ca. 70 % der Druckentwicklung des Analkanals, wovon 50 % rein myogenen Ursprungs sein sollen (Bruch 80, Schiller 80, Henry 84). Bei einem rectalen Füllungsvolumen von nur 10 ml ist im Sinne einer reflektorischen Relaxierung eine Reduktion des Sphincterdrucks meßbar (Penninckx 81, Duthie 75). Dieser Relaxationsreflex wird rein intramural über Plexus myentericus und Plexus submucosus vermittelt und ist nicht als letzter Ausläufer der peristaltischen Welle zu deuten (Schärli 82, Frenckner 83, Burnstock 73, Garret 74, Meunier 77, Burleigh 83, De Groat 78). Das Ausmaß der Relaxierung ist abhängig von dem rectalen Füllungsvolumen, Füllungsgeschwindigkeit, Stuhlkonsistenz und Alter (Duthie 75, Garrett 74, Holschneider 77, Meunier 77, Schuster 63, Burleigh 83). Unbewußte Relaxierungen des Musculus sphincter ani internus sind verbunden mit einer gegenregulatorischen Aktivitätssteigerung des Musculus sphincter ani externus bis der Druck des Sphincter internus wieder seinen Ausgangswert erreicht hat. Dieser Vorgang kann sich abhängig von dem Adaptionsvermögen rectaler Rezeptoren an

erhöhte Volumina beliebig oft wiederholen und wird allgemein als Kontinenzreaktion bezeichnet (Duthie 75, Frencker 76, Meunier 77, Shafik 82). Restauriert sich der Druck des Sphincter internus nicht mehr auf seinen Ausgangswert wird das Gefühl der Rectumfüllung bewußt durch die Lösung supraspinaler Hemmung (Duthie 75, De Groat 78). Die Defäkation erfolgt nun willkürlich oder unwillkürlich, wenn ein maximal tolerables rectales Volumen überschritten wird (Penninckx 81). Das Timing für die Defäkation ist ein Zusammenspiel zwischen anorectalem Reflex und Lösung corticaler Hemmung (Duthie 75). Vorbereitend für die Defäkation lockert sich zuerst die Grobkontinenz gewährleistende Puborectalisschlinge - der anorectale Winkel streckt sich (Tagart 66, Hansen 76, Shafik 75, Deucher 76, Duthie 82). Der stärker werdende Druck der Kotsäule reizt vermehrt die Rezeptoren im Musculus puborectalis und in der Beckenbodenmuskulatur. Bevor die Reflexrelaxierung des Musculus sphincter ani internus stattfindet erschläfft die quergestreifte Muskulatur. Durch Schließung eines sacralen Reflexbogens findet während der Defäkation eine Massenbewegung des gesamten Colon und Rectums statt (Neya 84, De Groat 78, Duthie 75). Wenn Rectum und Analkanal geleert sind steigt zuerst der Druck des Sphincter externus, dann des Sphincter internus wieder auf seinen Ausgangswert. Die Relaxierung des Sphincter internus soll über nicht-adrenerge nicht-cholinerge Nerven vermittelt werden (Burleigh 83, Biancani 85, Bouvier 81, Garrett 74, Stelzner 74). Allerdings ist die Anzahl der die Relaxierung vermittelnden p-Fasern im Sphincter internus vermindert (Baumgarten 67, 72, 73, Stelzner 74). Eine wissenschaftlich exakte Erklärung der nervösen Versorgung und der reflektorischen Vorgänge im Musculus sphincter ani internus steht noch aus.

3. Congenitale Innervationsstörungen

3.1 Pathogenese und Pathophysiologie

Heute bekannte congenitale Innervationsstörungen sind die Aganglionose, die neuronale intestinale Dysplasie, sowie Sonderformen der genannten und Kombinationen unter den verschiedenen Krankheitsbildern.

Schlüssel zur Pathogenese der Innervationsstörungen von Colon und Anorectum ist die Störung der Neuroblastenmigration während der Embryonalperiode. Dabei kann die craniocaudale Migration der Neuroblasten und ihre neurochemische Differenzierung gestört sein durch genetische Faktoren, Umweltfaktoren oder eine intrauterine Darmschädigung. Im Sinne einer Hemmungsmißbildung kann man so das Ausmaß einer Innervationsstörung bestimmten Ereignissen der Embryonalperiode zuordnen. Im Falle der Aganglionose kann man sagen, daß das aganglionäre Segment um so länger ist, je früher eine Schädigung der Neuroblastenmigration stattgefunden hat (Okamoto 67). Störung lokaler und zirkulärer Faktoren, die eine Bedeutung für die Migration der Neuroblasten besitzen, z. B. der Nerve growth factor und das spezifische Microenvironment, sind somit causal für eine Störung oder Nichtanlage intramuraler Ganglienzellen (Burnstock 81, Hendry 81). Hypo- oder Aplasien des Sympathicus, wie wir sie bei der neuronalen intestinalen Dysplasie Typ A sehen können so verursacht werden oder machen eine Kombination der neuronalen Dysplasie mit einem Phäochromozytom oder einer Neurofibromatosis Recklinghausen erklärbar. Im Falle einer Aganglionose finden die von außen an den Darm herantretenden präganglionären parasympathischen Fasern und postganglionären sympathischen Nervenfasern keinen synaptischen Kontakt durch den Wegfall der Ganglienzellen als integratives und modulatives Zentrum (Schärli 82). Die extramuralen Nervenfasern sind zum Teil wie Amputationsneurome proliferiert (Okamoto 67) oder enden direkt an der glatten Muskulatur (Schärli 82). Synchrone Entladungen aus dem Rückenmark führen zu unmodulierter

Acetylcholinausschüttung, die sich reaktiv in einer Erhöhung der Acetylcholinesteraseaktivität widerspiegelt und sich somit als enzymhistochemisch diagnostisches Kriterium verwenden läßt (Holschneider 84, Meier-Ruge 85). Die Höhe der Serumacetylcholinesterase ist dabei korreliert mit der Länge eines aganglionären Segmentes (Okasora 83). Ebenso korreliert die Anzahl Acetylcholinesterasepositiver Fasern mit der Stärke ungeordneter motorischer Aktivität (Garrett 69, 74, 81). Die ungeordnete Acetylcholinausschüttung führt zu dem bekannten Ergebnis des engen Segmentes durch die Erregung von Acetylcholinrezeptoren (Ikawa 80). In einem aganglionären Segment ist der Acetylcholingehalt etwas zwei bis dreimal so hoch im Vergleich zu normal innervierten Darmabschnitten (Ikawa 80). Die Relaxierung vermittelnden Neuropeptide sind in aganglionären Abschnitten entweder vermindert (Larsson 83) oder können durch den fehlenden synaptischen Kontakt nicht mehr übermittelt werden (Taguchi 83). Verstärkend kommt hinzu, daß die starke kontraktile und propulsive Aktivität des Colons und Rectums, die über die parasympathische Zusatzinnervation aus den Segmenten S 2-4 vermittelt wird (Meier-Ruge 85, Schärli 81), vermindert ist und so indirekt die Obstruktion verstärken (Garrett 81).

Bei der neuronalen intestinalen Dysplasie Typ A ist die Strengung der Symptome durch Ausmaß der Sympathicusschädigung bedingt (Schärli 81) und imponiert klinisch mit einem Wechsel von Obstipation zu Diarrhoe, manchmal mit ulcerierender Enterocolitis mit flüssigen, teilweise blutigen Stühlen (Fadda 83). Bei der neuronalen intestinalen Dysplasie Typ B ist die Ausbildung von Druckrezeptoren durch den Plexus submucosus gestört. Folge davon ist eine Adynamie des Colons mit Ausbildung eines Megacolons. Deshalb wurde früher dieses Krankheitsbild auch als Pseudo-Hirschsprung bezeichnet (Gaillard 81, Schärli 82, Fadda 83, Meier-Ruge 85).

3.2. Enzymhistochemische Befunde

In der bioptischen Hirschsprung Diagnostik tat man sich vor der Histochemie-Ära sehr schwer. Mucosa-Saugbiopsien waren zur Diagnose eines M. Hirschsprung nicht ausreichend. Man benötigte Biopsate, die auch Ring- und Längsmuskulatur enthielten, um Plexus submucosus und myentericus darzustellen. Die Gefahr einer Darmwandperforation war immer gegeben. Eine Differenzierung der Innervationsstörungen, wie sie uns heute bekannt ist, ist mit alleiniger histologischer Technik nicht möglich.

Die Enzymhistochemie ist heute die allgemein anerkannte Methode in der Diagnostik und Differenzierung der Innervationsstörungen von Colon und Anorectum (Meier-Ruge, Chow, Munakata 78), wenn auch prinzipielle Streitigkeiten bestehen (Ariel 83, Lake 78, Meier-Ruge 74, Toorman 77). Grundlage der histochemischen Diagnostik ist die Darstellung der Acetylcholinesteraseaktivität durch die Methode von Karnovsky und Roots (1964) und die Ganglienzelldarstellung durch die Succinatdehydrogenase (Nachlas 57). Durch die histochemische Diagnostik wurde es erst möglich tiefgreifende Darmwandbiopsate durch eine Mucosasaugbiopsie zu ersetzen (Garrett 69). Bei korrekter Einhaltung der Technik wird der Histochemie eine Treffsicherheit in der Hirschsprung-Diagnostik von bis zu 99 % bescheinigt (Wakely 84). Diagnostische Schwierigkeiten treten erst auf, wenn Klinik und Histochemie ein völlig unterschiedliches Bild zeigen (Chow 83).

Um die Anzahl falsch positiver und falsch negativer Befunde möglichst niedrig zu halten, muß in der histochemischen Diagnostik auf folgende Faktensammlung geachtet werden:

- Die Zeit zwischen Biopsieentnahme und Tieffrierung auf einem Papierstück sollte 15 min. nicht überschreiten (Almoyna 78, Meier-Ruge 82).
- Die Acetylcholinesterasereaktion kann bei Früh- und Neugeborenen wegen der fehlenden Ausreifung des Enzymsystems negativ sein (Fadda 76, Almoyna 78, Chow

77) und im Alter von 3 Monaten positiv werden (Almoyna 77).

- Mit steigendem Alter nimmt die Acetylcholinesteraseaktivität ab (Garrett 69). Die Anzahl falsch negativer Ergebnisse ist mit dem Alter korreliert (Van der Staak 81).
- Die Acetylcholinesteraseaktivität kann auch bei normal innerviertem Darm erhöht sein (Toormann 77).
- Falsch positive Ergebnisse der Acetylcholinesteraseaktivität können durch Quetschung des Gewebes über die Darstellung unspezifischer Esterasen resultieren. Allerdings stellt sich dies im Präparat als eine diffuse Braunfärbung dar (Meier-Ruge 82).
- Lymphfollikel oder begleitende Entzündungen können den Befund überdecken (Toormann 77, Holschneider 82).
- Ganglienzellen sind bei Geburt erst zu einem Drittel ausgereift. Der Abschluß der Entwicklung kann bis zum fünften Lebensjahr dauern (Bughaigis 71).
- Ganglienzellen müssen von vergrößerten Schwannzellen und Eulenaugenzellen bei Zytomegalie abgegrenzt werden (Ariel 83).
- Ödeme und Blutungen können unreife Ganglienzellen schädigen (Almoyna 78).
- Imponderabilien ergeben sich aus falscher Entnahmehöhe, -menge und Entnahmetechnik des Biopsats und nicht zuletzt durch die subjektiv zu bewertende parasympathische Aktivität im enzymhistochemischen Präparat, die die Kenntnisse eines erfahrenen Untersuchers voraussetzt.

Bei Beachtung der o. g. Punkte stellen sich die enzymhistotopochemischen Befunde congenitaler Innervationsstörungen wie folgt dar:

Aganglionose -

In der Acetylcholinesterasedarstellung sieht man eine typische Erhöhung parasympathischer Aktivität in Ringmuskulatur, Muscularis mucosae und Lamina propria. Zur Diagnose genügt eine rectale Saugbiopsie, die Lamina propria und Muscularis mucosae enthält. Da die parasympathische Zusatzinnervation aus den Segmenten S 2-4 Grundlage dieser Diagnostik ist, muß bei einer proximal über das Colon descendens reichenden Aganglionose

eine Biopsie tiefgreifend sein, um Plexus myentericus und submucosus darzustellen. In der Succinatdehydrogenasedarstellung sieht man typischerweise keine Ganglienzellen.

Totale Aganglionose (Zuelzer-Wilson-Syndrom) -

Die histotopochemischen Charakteristika entsprechen denen bei M. Hirschsprung. Eine totale Aganglionose kann sich bis in Magen fortsetzen (Meier-Ruge 74).

M. Hirschsprung mit ultrakurzem Segment -
Seit letzten grundlegenden Arbeiten ist klar, daß der M. Hirschsprung mit ultrakurzem Segment ein Krankheitsbild sui generis ist (Holschneider 82, Schärli 81, Meier-Ruge 85, 86). Betroffen sind bei diesem Krankheitsbild die ersten drei bis vier Zentimeter der supraanal Rectumwand. Zur Diagnostik entnimmt man die erste Biopsie in Höhe der Linea pectinata, die weiteren Biopsie 1, 2, 3 und 4 cm proximal davon. Im Gegensatz zum klassischen Hirschsprung ist die Acetylcholinesteraseaktivität in der Lamina propria nicht erhöht, dagegen in der Muscularis mucosae sehr stark erhöht. Resektionspräparate zeigen eine stark erhöhte Aktivität parasympathischer Fasern in Ring- und Längsmuskulatur (Meier-Ruge 86). In dem hier schon sehr weiten intermuskulären Raum sind breite Nervenfasern mit erhöhter parasympathischer Aktivität zu sehen, die aber in diesem Bereich des supraanal Rectums als normal zu werten sind (Elema et.al 73). Typischerweise sind in der Succinatdehydrogenasedarstellung keine Ganglienzellen zu sehen.

Hypoganglionose -

Zur Diagnose einer Hypoganglionose benötigt man eine tiefgreifende Muskelbiopsie. Morphometrische Analysen ergaben eine Reduktion der Ganglienzellzahl um den Faktor 10/cm beim hypoganglionären Colon im Vergleich zum normal innervierten Colon. Die Vermutungsdiagnose kann gestellt werden, wenn bei normaler Acetylcholinesteraseaktivität die Nervenfasernstruktur in Muscularis mucosae und Submucosa außerordentlich

spärlich ausgebildet ist (Meier-Ruge 69,70, 74,82).

Neuronale intestinale Dysplasie (NID) -

Seit der Erstbeschreibung dieses Krankheitsbildes in 1972 (Meier-Ruge) ist dieses Krankheitsbild mehrfach von anderen Untersuchern bestätigt und diagnostiziert worden (Gullotta 77, Puri 77, Klos 78, Schärli 81, Sacher 81, Fadda 83).

Klinisch und morphologisch unterscheidet man Typ A und B, sowie lokale und disseminierte Formen dieser Erkrankung. Bei beiden Formen sieht man eine Steigerung der Acetylcholinesteraseaktivität in Lamina propria, Muscularis mucosae und Stratum circulare. Im Gegensatz zum M. Hirschsprung sind die intestinalen Nervenplexus ausgebildet.

Eine ulcerierende Colitis sollte auf die NID Typ A hinweisen. Nach Rückgang einer Entzündung kann im Plexus myentericus eine Aplasie, bzw. Hypoplasie des Sympathicus über die Darstellung catecholaminhaltiger Nervenfasern nachgewiesen werden.

Bei der NID Typ B, die erstmals 1983 von B. Fadda ausführlich beschrieben wurde, sieht man eine Hyperplasie des Plexus submucosus. Ganglienzellen und Schwannzellen sind in großer Zahl eingebettet in Nervenfasern und sitzen manchmal knopfartig den Nervenfasern auf. Dabei können Riesenganglien innerhalb der Ringmuskulatur und einzelne Ganglienzellen ektop in der Lamina Propria liegen. Klinisch äußert sich diese Erkrankung in einer Adynamie des Colons mit möglicher Ausbildung eines Megacolons. Im Sinne der Tatsache, daß Ganglienzellen zum Teil bis zum fünften Lebensjahr einen Reifungsprozeß durchlaufen, sieht man bei der NID Typ B in 60 - 70 % der Fälle eine Ausreifungstendenz, wodurch sich die Darmmotilität normalisiert. Während bei der Aganglionose die histochemischen Veränderungen auf Colon descendens und Anorectum konzentriert sind, sieht man hier eine Erhöhung der Acetylcholinesteraseaktivität bis ins Duodenum. Die NID kann lokal oder disseminiert vorkommen, als auch in Kombination von Typ A und B. Disseminierte Formen bewirken eine klinisch

kaum beherrschbare Erkrankung mit blutiger Diarrhoe und Resorptionsstörungen. Ebenso bietet die Kombination von Typ A und B ein besonders schweres Bild dieser Erkrankung. Außer einer Kombination von NID Typ A und B gibt es Kombinationen von lokaler NID und disseminierter NID mit einer terminalen Aganglionose (Lassmann 73, Fadda 79, Gullotta 77, Puri 77, Schärli 81).

4. Ergebnisse

4.1 Untersuchungsgut

Zur Untersuchung kamen 50 Sphinctermyectomiepräparate von Kindern mit Sphincterachalasie. Die Präparate stammen aus dem Zeitraum von September 1984 bis Januar 1986 und wurden von der kinderchirurgischen Klinik der Ruhruniversität Bochum (Leitung: Prof. Dr. med. J. Engert) zur Untersuchung übersandt. Der klinische Verdacht auf Sphincterachalasie wurde dort gestellt aufgrund anamnestischer, klinischer und elektromanometrischer Befunde.

Vor der Sphinctermyectomie waren den Kindern Schleimhautbiopsien entnommen worden, die in der kinderpathologischen Abteilung des Pathologischen Institutes der Universität Mainz durch Herrn Prof. Dr. med. H. Müntefering histologisch und histochemisch im Hinblick auf eine Innervationsstörung untersucht wurden. Ein Vergleich zu einer großen Anzahl von Sphinctermyectomiepräparaten, die durch einen anderen Untersucher gewonnen wurden, wurde möglich durch die Bekanntschaft mit Herrn Dr. med. B. Fadda aus Chile, der zu einem Stipendiaufenthalt in Mainz weilte. Er stellte seine Präparate freundlicherweise zur vergleichenden Untersuchung zur Verfügung. Vor der Sphinctermyectomie hatte er ebenfalls Schleimhautbiopsien entnommen und histochemisch im Hinblick auf eine Innervationsstörung untersucht.

4.2 Methodik

Um histochemische Technik anwenden zu können müssen chirurgisch entnommene Präparate sobald als möglich auf einem geeigneten Präparatträger, z. B. einer Korkplatte, nativ tiefgefroren werden und zur Untersuchung in ein entsprechend eingerichtetes Fachlabor gesandt werden. Der das Präparat entnehmende Chirurg sollte das Präparat selbst kennzeichnen.

Die aus Bochum kommenden Präparate wurden bei uns mit flüssigem Kohlendioxid auf einem Kryostat aufgefroren und in

14 μ m dicke Präparate geschnitten.

Vorteilhaft zur Beurteilung ist die Erzielung eines Muskelquerschnittes. Die Schnitte werden daraufhin auf warme Objektträger übertragen und mit einem Kaltluftfön getrocknet. Da die Histochemie recht aufwendig ist, sollten die Präparate zuerst HE-eingefärbt und dem Untersucher vorgelegt werden. Wenn das vorliegende Präparat nicht genügend Sphincter internus Muskulatur aufweist, können von dem eingesandten Material weitere Serienschnitte angefertigt werden, um die zur Befundung notwendige Menge glatte Muskulatur zu erzielen.

Die luftgetrockneten Schnitte werden dann zur histochemischen Darstellung parasympathischer Aktivität und zur Darstellung von Ganglienzellen folgender Behandlung zugeführt:

A) Darstellung parasympathischer Aktivität durch die Acetylcholinesterase (AChE) nach der Methode von Karnovsky und Routs (1964).

a) Behandlung vor Inkubation

Die luftgetrockneten Schnitte werden 10 min. in 0 - 4°C kaltem Neutralformol (4%ig) fixiert und dann gründlich 3 x 1min. in Aqua dest. gespült.

b) Inkubation

Medium A:

0,82	% Natriumacetat, 3 H ₂ O	25,2 ml
0,6	% Essigsäure	0,8 ml
2,94	% Natriumcitrat, 2 H ₂ O	2,0 ml
0,75	% Kupfersulfat, 5 H ₂	O 4,0 ml
0,137	% Tetraisopropylpyrophosphoramid	0,8 ml
	Aqua dest.	3,1 ml
	Acetylthiocholinjodid	20,00 ml

Medium B:

0,165	% Kaliumhexacyanoferrat	4,0 ml
-------	-------------------------	--------

Medium A und B werden vor der Inkubation gründlich gemischt. Die Inkubation erfolgt dann 90 min. lang bei 37°C.

c) Behandlung nach der Inkubation

Die inkubierten Schnitte werden 10 min. in 4%-igem Neutralformol bei Zimmertemperatur fixiert, 3 x 1 min. gründlich in Aqua dest. gespült und dann in Glyceringelantine eingedeckt.

d) Ergebnis

Enzymaktive Stellen sind im Präparat rotbraun bis braungelb gefärbt. Eine intensive Färbung zeigen parasymphische Fasern, Pl. submucosus und myentericus, sowie motorische Endplatten der quergestreiften Muskulatur. Aktivitäten unspezifischer Esterasen in Lymphknoten und hämolysebedingter Artefakte äußern sich in einer diffusen Braunfärbung des Gewebes.

B) Darstellung von Ganglienzellen durch die Succinatdehydrogenase (SDH) nach der Methode von Nachlas (1957).

a) Inkubationsmedium

M/15 Phosphatpuffer nach Soerensen	pH 7,6
	10,0 ml
0,54 % Dinatriumsuccinat, 6 H ₂ O	10,0 ml
0,1 % Nitroblautetrazoliumchlorid (Nitro-BT)	
	20,0 ml
oder: Tetranitroblautetrazoliumchlorid (TNBT)	

b) Fixierlösung

40,0 % Formaldehyd	10,0 ml
0,9 % NaCl	90,0 ml

c) Procedere

Die luftgetrockneten Schnitte werden mindestens 20 min. in oben beschriebenem Medium bei 37°C. inkubiert. Nach der Inkubation werden die Schnitte gründliche 3 x 1 min. in 0,9%iger NaCl ausgespült, 10 min. in der Formalin-Salz-Lösung

fixiert, in Aqua dest. eingestellt und dann mit Glyceringelantine eingedeckt.

d) Ergebnis

Die Ganglienzellen werden intensiv schwarz-blau (Nitro-BT) oder dunkelbraun (TNBT) gefärbt. In gleicher Weise reagieren die Epithelzellen der Tunica mucosa. Eine abgeschwächte Reaktion zeigen die glatten Muskelzellen.

Die 50 zur Verfügung stehenden Sphinctermyectomiepräparate wurden zuerst beschrieben in Hinsicht auf Aktivität und Anzahl parasymphischer Nervenfasernstrukturen in der AchE-Darstellung und Ganglienzellvorhandensein, -anzahl und -form in der SDH-Darstellung. Daraufhin wurde ein erster Vergleich zu den histochemischen Befunden der proximalen Schleimhautbiopsien gemacht.

4.3 Befunde

Von den 50 zur Verfügung stehenden Präparaten kamen 16 Präparate nach Anwendung von Ausschlußkriterien zu endgültigen Befundung. Diese Kriterien beeinhalteten die Möglichkeiten falsch positiver und negativer Befunde, wie in Kap. 3.2 geschildert, sowie die zur Beurteilung notwendige Menge glatter Muskulatur. Als notwendig betrachten wir eine Menge von ausschließlich glatter Muskulatur in einem Übersichtsfeld von 60facher Vergrößerung. Anfänglich methodische Schwierigkeiten z. B. zu geringe Schnittdicke und falsche Materialübersendung trugen hierzu bei. Ein Vergleich zu den Ergebnissen von Herrn Dr. med. B. Fadda ergab, daß er eine nicht so hohe Ausschlußquote hatte. Das dürfte sich aus der Tatsache ergeben, daß er selbst chirurgisch tätig ist und auch daraufhin die histochemische Untersuchung selbst durchführt und damit die aus Präparatversand und -kennzeichnung resultierenden Fehlerquoten minimiert.

In den 16 zur Befundung gekommenen Präparaten konnten wir im Vergleich zu histochemischen Befunden proximaler Darm- und Rectumanteile folgende histotopochemischen Charakteristika erkennen, beschreiben und in 4 Gruppen einteilen:

- 1) Zwei der 16 Präparate zeigten in der AchE - Darstellung eine massive Erhöhung der AchE - Aktivität parasymphathischer Fasern zwischen den glatten Muskelfasern. Die Größe und Anzahl zuführender breiter parasymphathischer Fasern ist in den intermuskulären Septen zum Teil erhöht. In diesen Präparaten waren Nervenfasernstrukturen zu sehen, die sich in den anderen Sphincteren nicht darstellten. Die SDH - Darstellung zeigte in diesen Präparaten keine Ganglienzellen. Die Schleimhautbiopsien dieser Kinder zeigten eine Aganglionose.
- 2) Fünf der 16 Präparate zeigten in der AchE - Darstellung eine mäßige Erhöhung der AchE-Aktivität parasymphathischer Fasern. Charakteristische breite parasymphathische Fasern in der glatten Muskulatur und in den intermuskulären Septen zeigen, wie sich in der vergleichenden SDH-Darstellung beweisen läßt, anisomorphe Gruppen von Ganglienzellen und Schwannzellen. Die Ganglienzellen sind hauptsächlich in breiten zuführenden Nervenfasern zu finden und oft traubenartig, von der Nerven-scheide umschlossen, den Nervenfasern aufgelagert. Die Schleimhautbiopsien dieser Kinder zeigten einen nicht pathologischen Befund und vier der Kinder hatten eine Innervationsstörung im Sinne einer NID Typ B.
- 3) Sechs der 16 Präparate zeigten in der AchE - Darstellung eine normale Aktivität AchE-positiver Fasern, wobei die parasymphathischen Fasern vornehmlich in den intermuskulären Septen lagen. Die SDH-Darstellung zeigte vereinzelt liegende Ganglienzellen. Die Schleimhautbiopsien dieser Kinder zeigten einen Normalbefund.
- 4) Drei der 16 Präparate zeigten ein histopochemisches Innervationsmuster, was keine Einteilung zu den drei vorgenannten Gruppen ermöglichte. Entweder zeigte sich eine leichte Erhöhung der AchE-Aktivität bei normaler Anzahl darstellbarer Nervenfasern oder eine leichte Erhöhung der Ganglienzellzahl in der SDH-Darstellung bei normaler Aktivität der AchE. Um diese dis-

kreten histochemischen Veränderungen zu erkennen ist eine kritische Durchmusterung des gesamten Präparates erforderlich. Die Schleimhautbiopsien dieser Kinder zeigten einen Normalbefund.

Die im Musculus sphincter ani internus beschreibbaren und differenzierbaren histopochemischen Charakteristika der vier o. g. Gruppen läßt analog den histopochemischen Befunden distaler Rectumschleimhautbiopsien, resp. den histochemischen Befunden der Ringmuskulatur der supraanalen Rectumwand eine Einteilung der Sphincterachalasie zu in:

- ad 1) Aganglionose des Musculus sphincter ani internus
- ad 2) Neuronale Dysplasie des Musculus sphincter ani internus im Sinne einer NID Typ B
- ad 3) Normaler Musculus sphincter ani internus
- ad 4) Histochemisch nicht klassifizierbarer Musculus sphincter ani internus.

Die Art der histochemischen Befunde und ihre Kombination, sowie die Zuordnung zu den vier verschiedenen Befunden am Musculus sphincter ani internus läßt sich wie folgt tabellarisch zusammenfassen:

Tabelle 1

Zusammenfassung der verschiedenen histochemischen Befunde des Musculus sphincter ani internus

	AChE-Aktivität parasympathischer Nervenfasern	Anzahl AChE-aktiver Nervenfasern	SDH-Ganglien- Zelldarstellung	Ganglienzellen in breiten Nervenfasern
Aganglionose	++	++	--	--
Neuronale Dysplasie	+ / ++	+ / ++	+ / ++	++
Nicht klassifizierbare Veränderungen	± / +	± / +	± / +	--
Normalbefund	±	±	±	--

Legende: -- Keine; ± normal; + vermehrt; ++ stark vermehrt

Durch die Anwendung dieser Tabelle bei der histochemischen Befundung von Sphincterpräparaten kamen in der bioptischen Hirschsprung-Diagnostik erfahrene Untersucher (Prof. Dr. med. H. Müntefering, Prof. Dr. med. W. Meier-Ruge, Dr. med. B. Fadda) zu

gleichen Ergebnissen. Das spricht für die praktische Anwendbarkeit dieser Tabelle. Die histochemischen Befunde der 16 Kinder aus dieser Studie habe ich in folgender Tabelle zusammengefaßt:

Tabellarische Übersicht über 16 Fälle

Name	Geschlecht	Alter bei Diagnosestellung	Klinischer Verdacht	Schleimhaut- befund	Sphincterbefund
B.H.	männl.	5 Monate	Achalasie	normal	normal
H.B.	männl.	1 Jahr	Achalasie	normal	normal
W.N.	weibl.	6 Jahre 9 Monate	Achalasie	normal	normal
M.S.	weibl.	6 Jahre 4 Monate	Achalasie	normal	normal
S.A.	weibl.	3 Jahre 1 Monat	Achalasie	normal	normal
T.S.	männl.		Achalasie	normal	normal
M.C.	weibl.	1 Jahr 7 Monate	Achalasie	normal	nicht klassifizierbar
D.A.	weibl.	1 Monat		normal	nicht klassifizierbar
U.T.	männl.	5 Jahre 6 Monate		normal	nicht klassifizierbar
K.D.	männl.	3 Jahre 8 Monate	NID	normal	neuronal dysplastisch
R.M.	weibl.	3 Jahre 3 Monate	Ultrakurzes Segment	NID	neuronal dysplastisch
J.R.	männl.	2 Jahre 3 Monate	Achalasie	NID	neuronal dysplastisch
G.S.	weibl.	6 Monate		NID	neuronal dysplastisch
L.S.	weibl.	4 Jahre 9 Monate	Achalasie	NID	neuronal dysplastisch
L.J.	weibl.	2 Jahre 5 Monate	Aganglionose	Aganglionose	aganglionär
K.B.	männl.	3 Jahre 3 Monate	Chronische Obstipation	Aganglionose	aganglionär

Folgende Aussagen lassen sich aus den histochemischen Befunden der 16 Kinder aus dieser Studie treffen:

Eine neurogene Achalasie des Musculus sphincter ani internus läßt sich aufgrund histopochemischer Charakteristika morphologisch differenzieren und läßt eine Unterteilung in vier Gruppen zu.

Im Falle einer Aganglionose des Musculus sphincter ani internus zeigten die histochemischen Befunde proximaler Schleimhautbiopsien ebenfalls eine Aganglionose. Im Falle einer neuronalen Dysplasie des Sphincter internus zeigten die histochemischen Befunde proximaler Schleimhautbiopsien entweder einen Normalbefund, d. h. der Sphincter ist isoliert von einer neuronalen Dysplasie betroffen, oder zeigten einen gleichsinnigen Befund.

Bei einem Normalbefund proximaler Schleimhautbiopsien und klinischen Anzeichen einer Achalasie kann der Sphincter internus entweder einen Normalbefund oder nicht klassifizierbare histochemische Veränderungen zeigen.

Diese Ergebnisse entsprachen denen, die Herr Dr. med. B. Fadda an 57 Sphincteren seines Untersuchungsgutes festgestellt hatte und die wir gemeinsam in einem Artikel der Pediatric Surgery zusammengefaßt haben.

Eine Kombination congenitaler Innervationsstörungen aus dem Untersuchungsgut von Herrn Dr. med. B. Fadda war dabei in meinem Untersuchungsgut nicht zu sehen und zwar eine Kombination aus einer Aganglionose des Musculus sphincter ani internus mit einer NID Typ B in der Schleimhautbiopsie. Die histochemischen Charakteristika der einzelnen Befunde habe ich mit einem Dia-Farbfilm fotografisch dokumentiert. Die im folgenden zu sehende Abbildungen entstanden über eine Laserabtastung des Diapositivs.



Abbildung 1

AchE - Darstellung

Vergr. 63 x

Aganglionose des Musculus sphincter ani internus.

Die Abbildung zeigt eine massive Erhöhung der AchE - Aktivität parasymphischer Fasern zwischen den glatten Muskelzellen und sehr viele und große parasymphische Fasern.

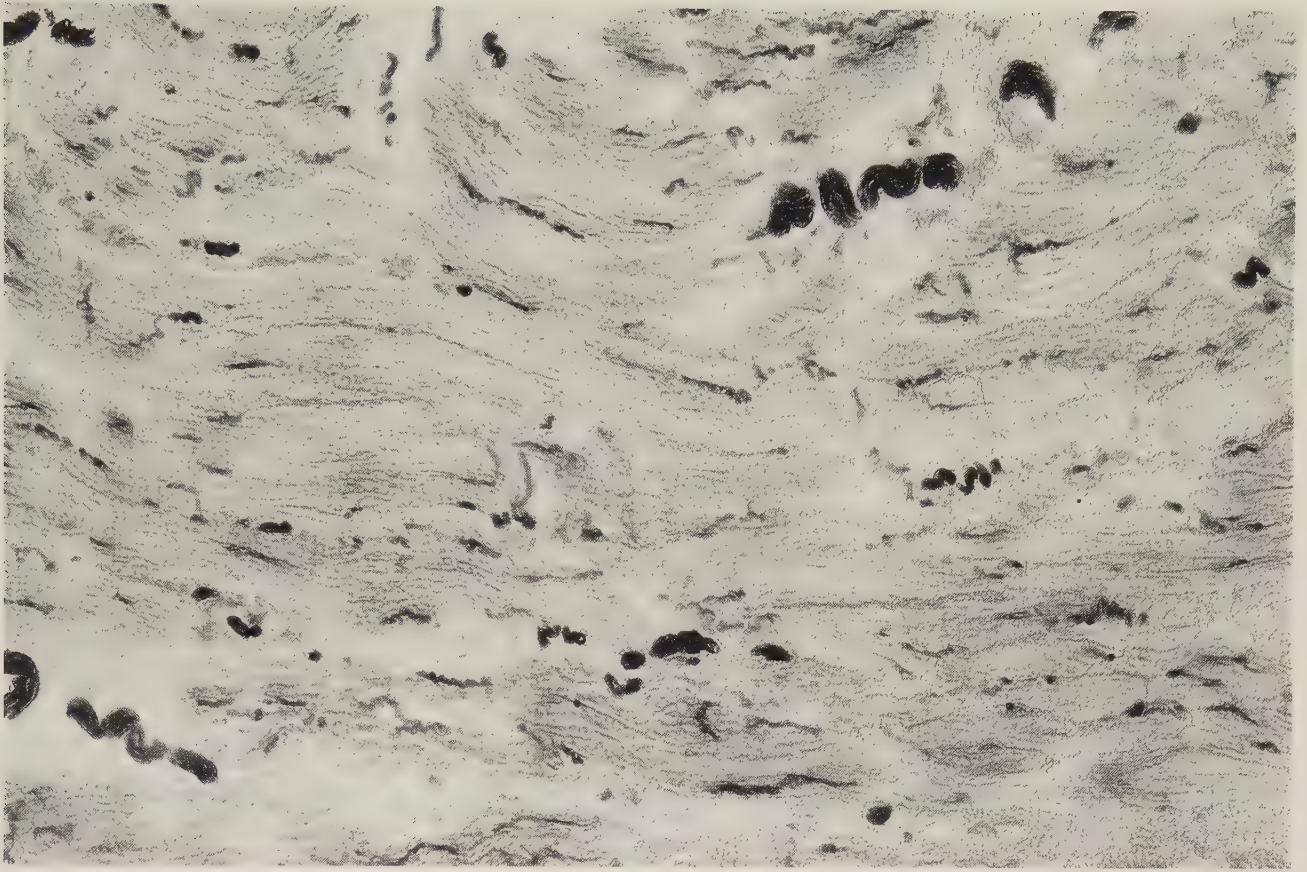


Abbildung 2

AchE - Darstellung

Vergr. 100 x

Aganglionose des Musculus sphincter ani internus.

Die AchE-Aktivität parasymphischer Nervenfasern zwischen den glatten Muskelfasern ist massiv erhöht. Man sieht charakteristische, breite parasymphische Fasern im intermuskulären Raum.

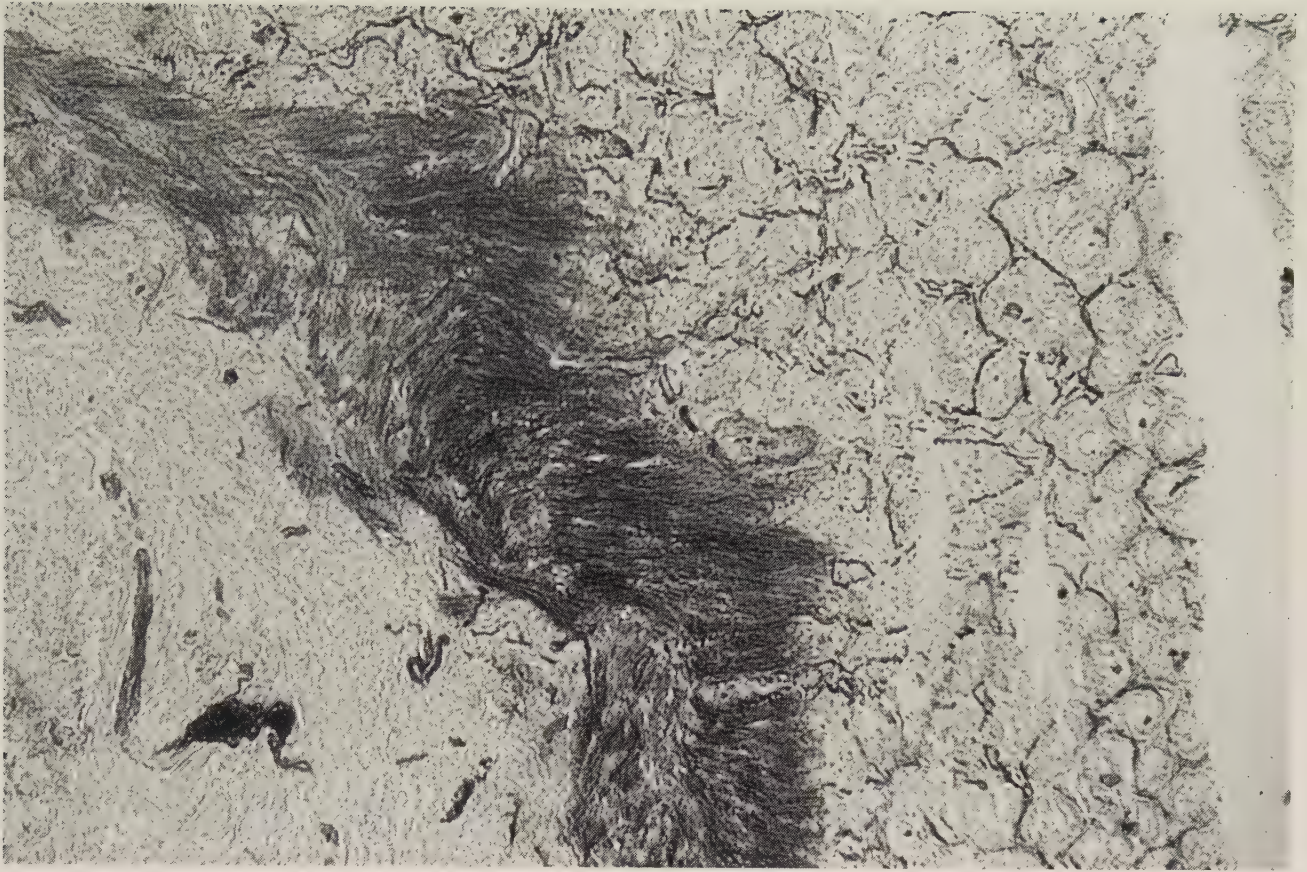


Abbildung 3

AchE - Darstellung

Vergr. 40 x

Aganglionose - Schleimhaut

Die Abbildung zeigt die charakteristische starke Erhöhung der AchE - Aktivität parasympathischer Fasern in Muscularis mucosae und Lamina propria mucosae

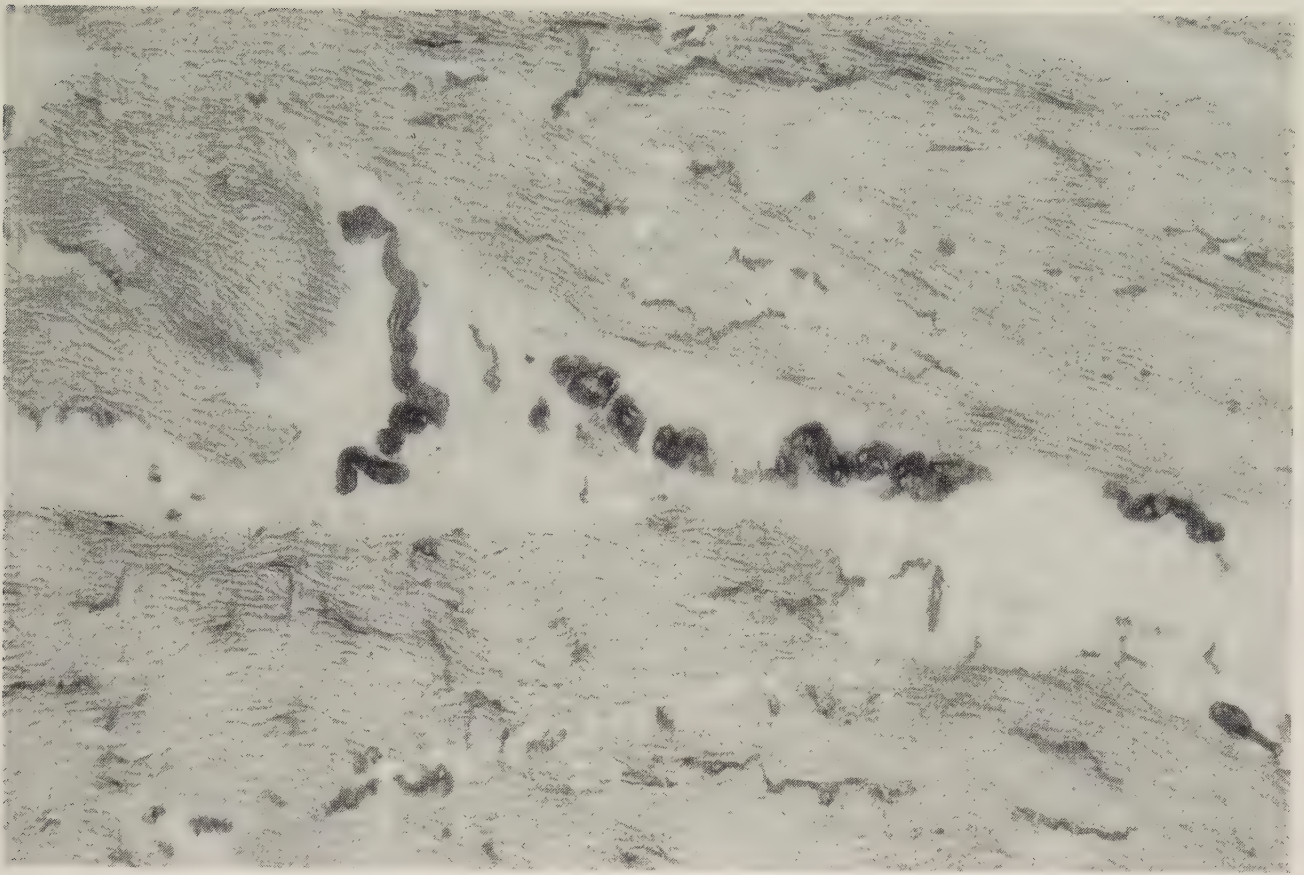


Abbildung 4

AchE - Darstellung

Vergr. 63 x

Neuronale Dysplasie des Musculus sphincter ani internus

Die AchE - Aktivität parasymphischer Nervenfasern zwischen den Faserzügen der glatten Muskulatur ist mäßig erhöht. Die breiten parasymphischen Fasern im intermuskulären Raum zeigen anisomorphe Gruppen von Ganglienzellen.

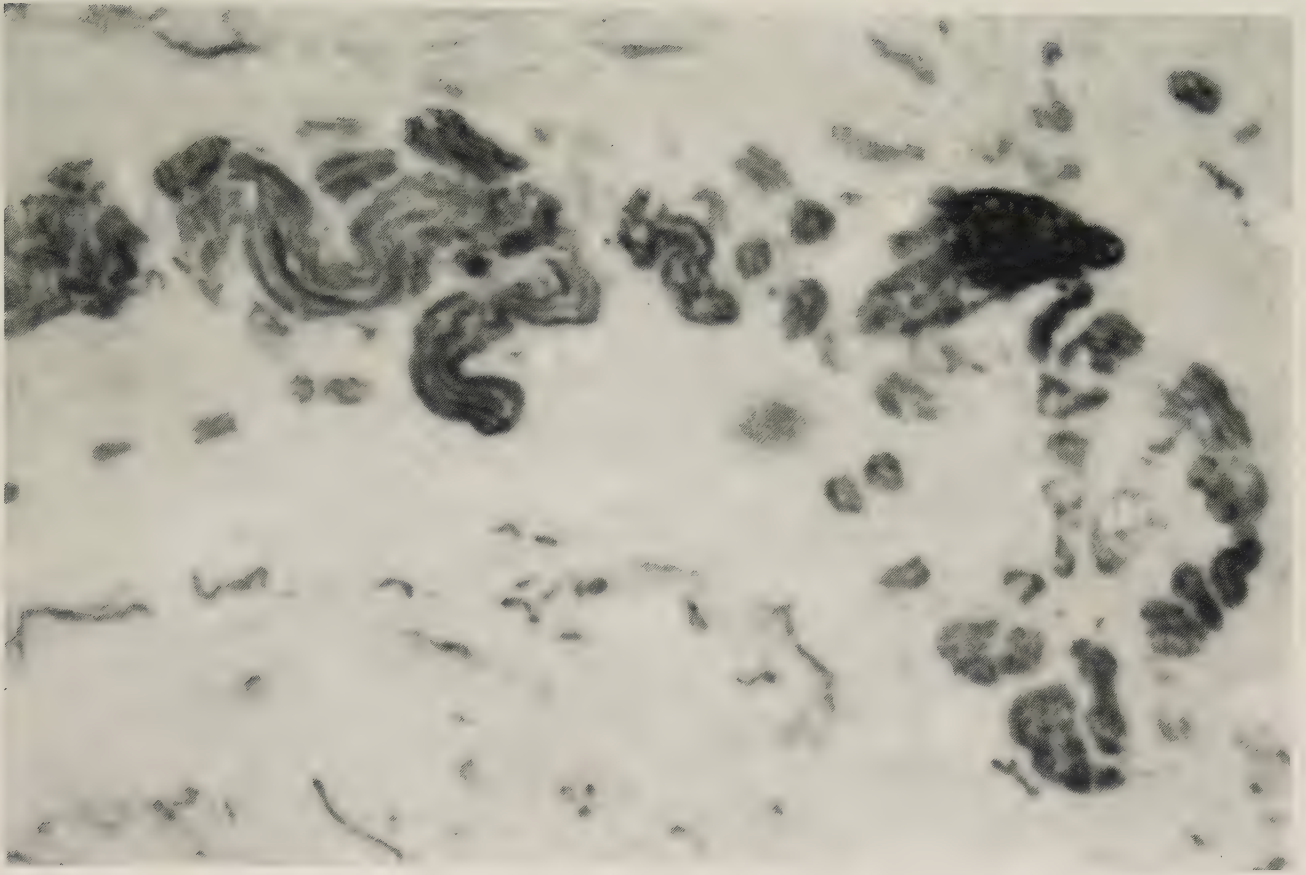


Abbildung 5

AchE - Darstellung

Vergr. 125 x

Neuronale Dysplasie des Musculus sphincter ani internus

Die Abbildung 5 zeigt eine mäßige Erhöhung der AchE - Aktivität parasympathischer Fasern zwischen den glatten Muskelfasern. Im intermuskulären Raum sieht man extrem breite parasympathische Fasern, sowie eine riesige Ganglienzellgruppe, die quasi knopfartig einer breiten parasympathischen Faser aufsitzt.

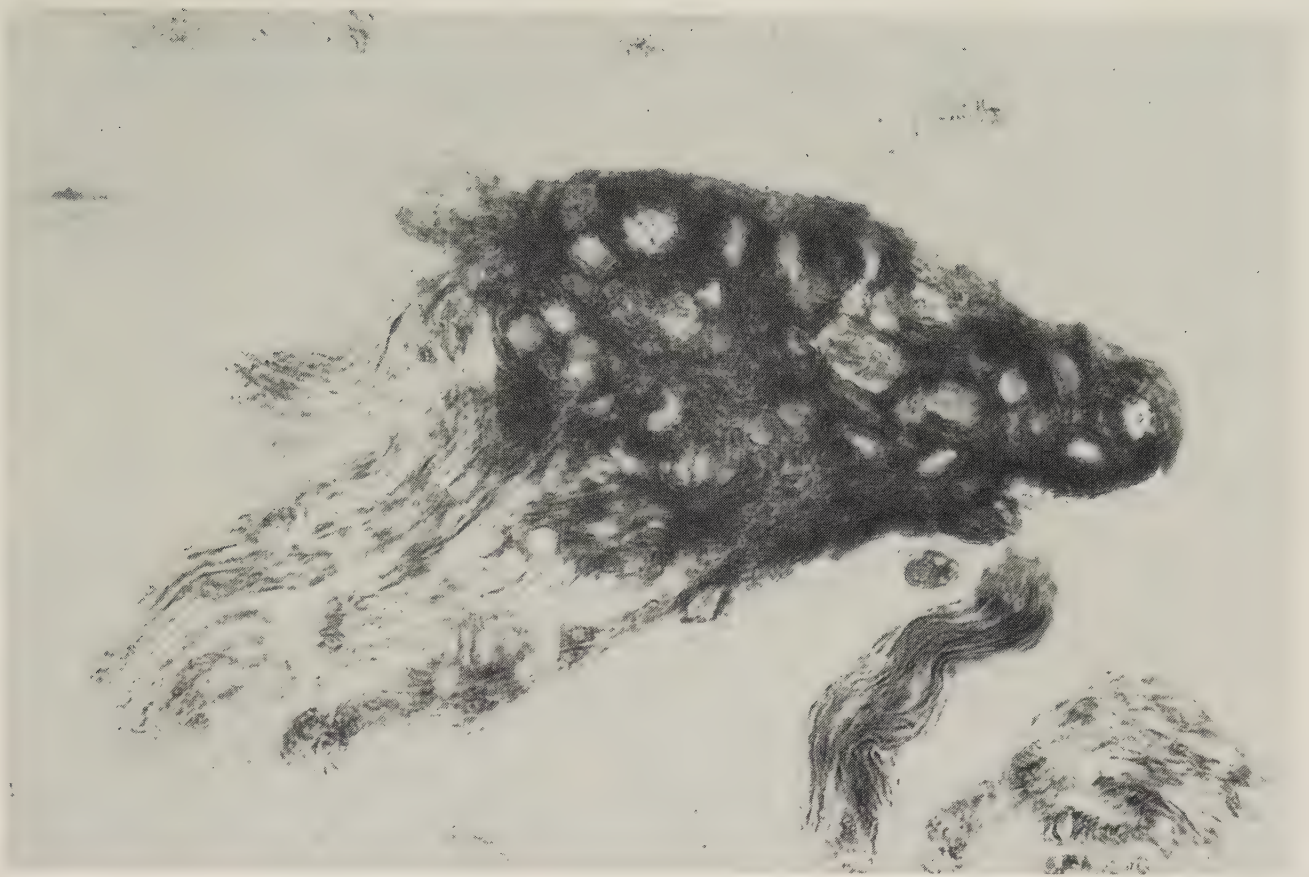


Abbildung 6

AChE - Darstellung

Vergr. 500 x

Neuronale Dysplasie des Musculus sphincter
ani internus

Die Abbildung 6 zeigt in 500 x Vergrößerung
die Struktur, die man in Abbildung 5 rechts
oben erkennt.

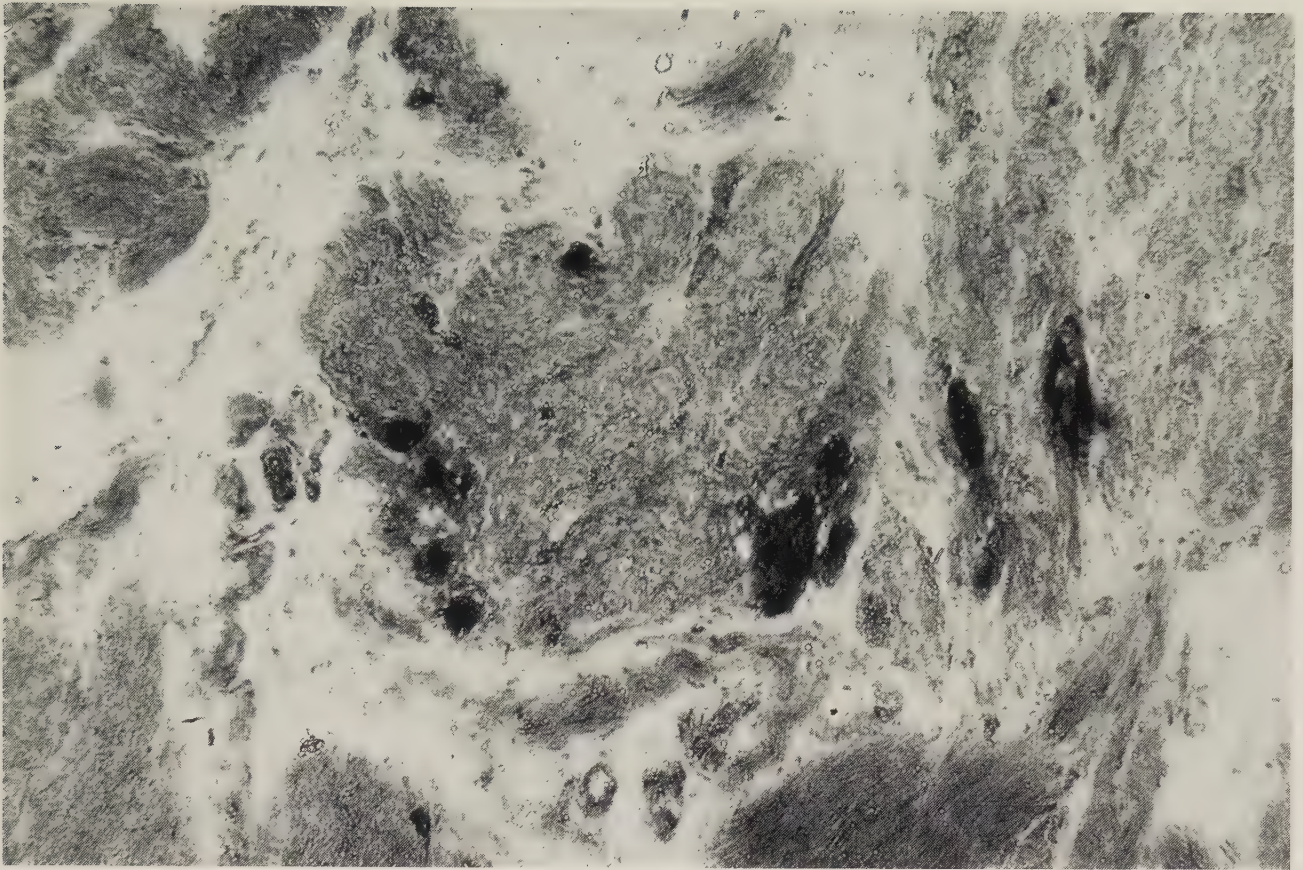


Abbildung 7

SDH - Darstellung

Vergr. 100 x

Neuronale Dysplasie des Musculus sphincter
ani internus

Die Abbildung zeigt Ganglienzellen, die ver-
einzelt oder gruppenförmig angeordnet sind.

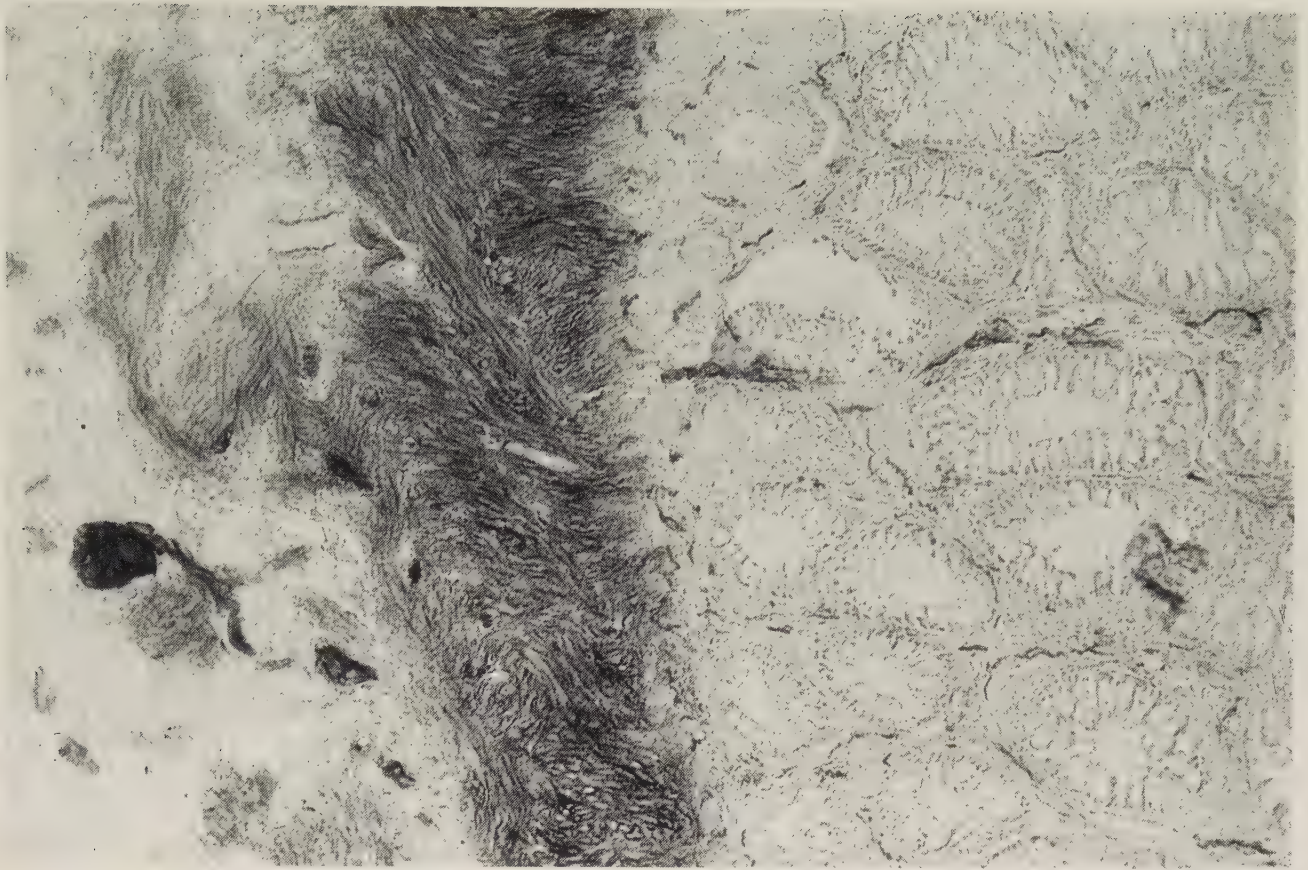


Abbildung 8

AchE - Darstellung

Vergr. 40 x

Neuronale intestinale Dysplasie Typ B

Man sieht eine mäßige Erhöhung der AchE - Aktivität parasympathischer Fasern in der Muscularis mucosae und schwache Aktivität der in die Lamina propria mucosae aufsteigenden parasympathischen Fasern. In der Submucosa sieht man eine für dieses Krankheitsbild typische hyperplastische Ganglienzellgruppe, die einer parasympathischen Faser quasi knopfartig aufsitzt.



Abbildung 9

AchE - Darstellung

Vergr. 80 x

Nicht klassifizierbare histochemische Veränderung des Musculus sphincter ani internus

Die Aktivität parasymphischer Fasern zwischen den glatten Muskelfasern ist mäßig erhöht. Einige, leicht vergrößerte parasymphische Fasern sind im intermuskulären Raum zu erkennen.

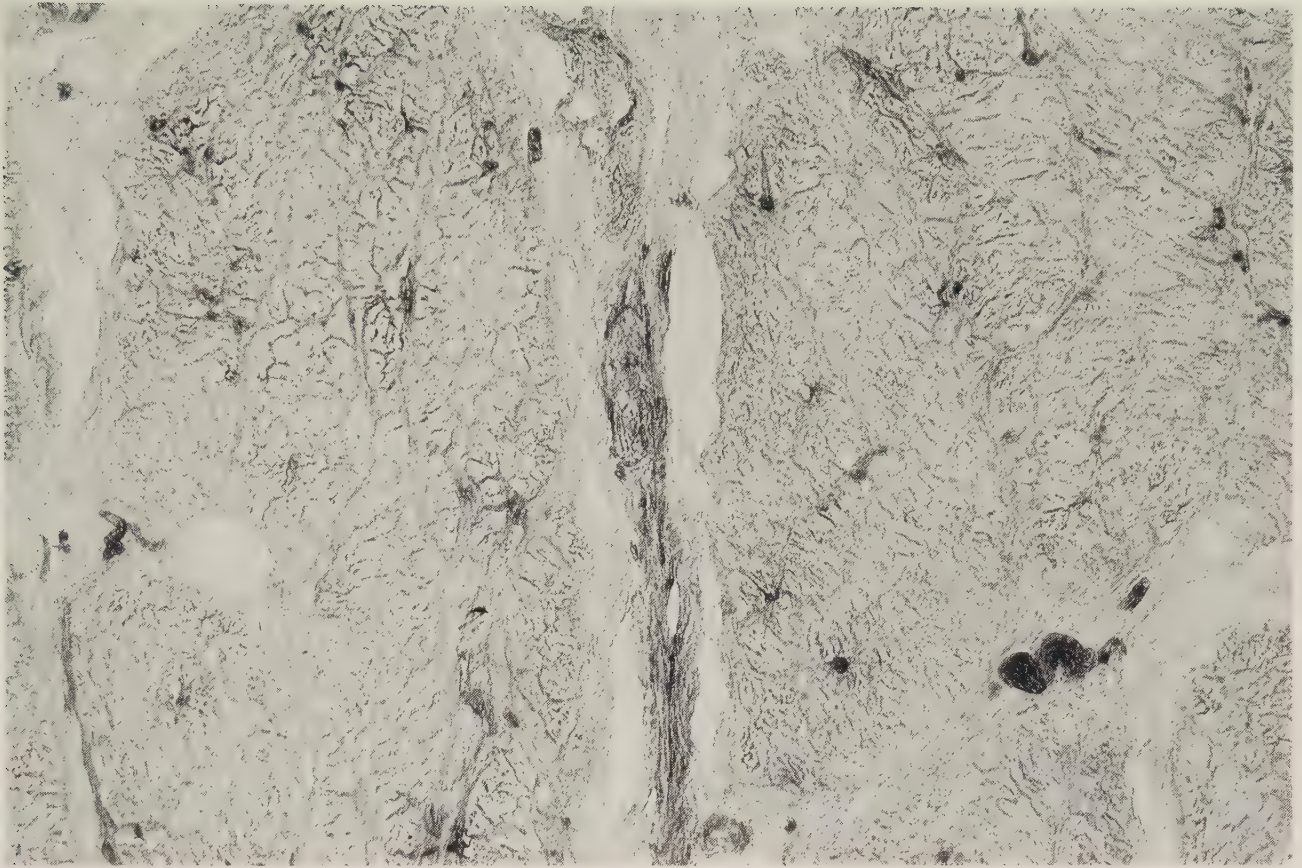


Abbildung 10

AchE - Darstellung

Vergr. 90 x

Histochemischer Normalbefund des Musculus
sphincter ani internus

Die AchE - Darstellung zeigt eine regelrechte
Ausbildung der AchE - Aktivität parasympat-
hischer Fasern zwischen den glatten Muskel-
fasern und eine vereinzelt liegende breite
zuführende parasympathische Faser.

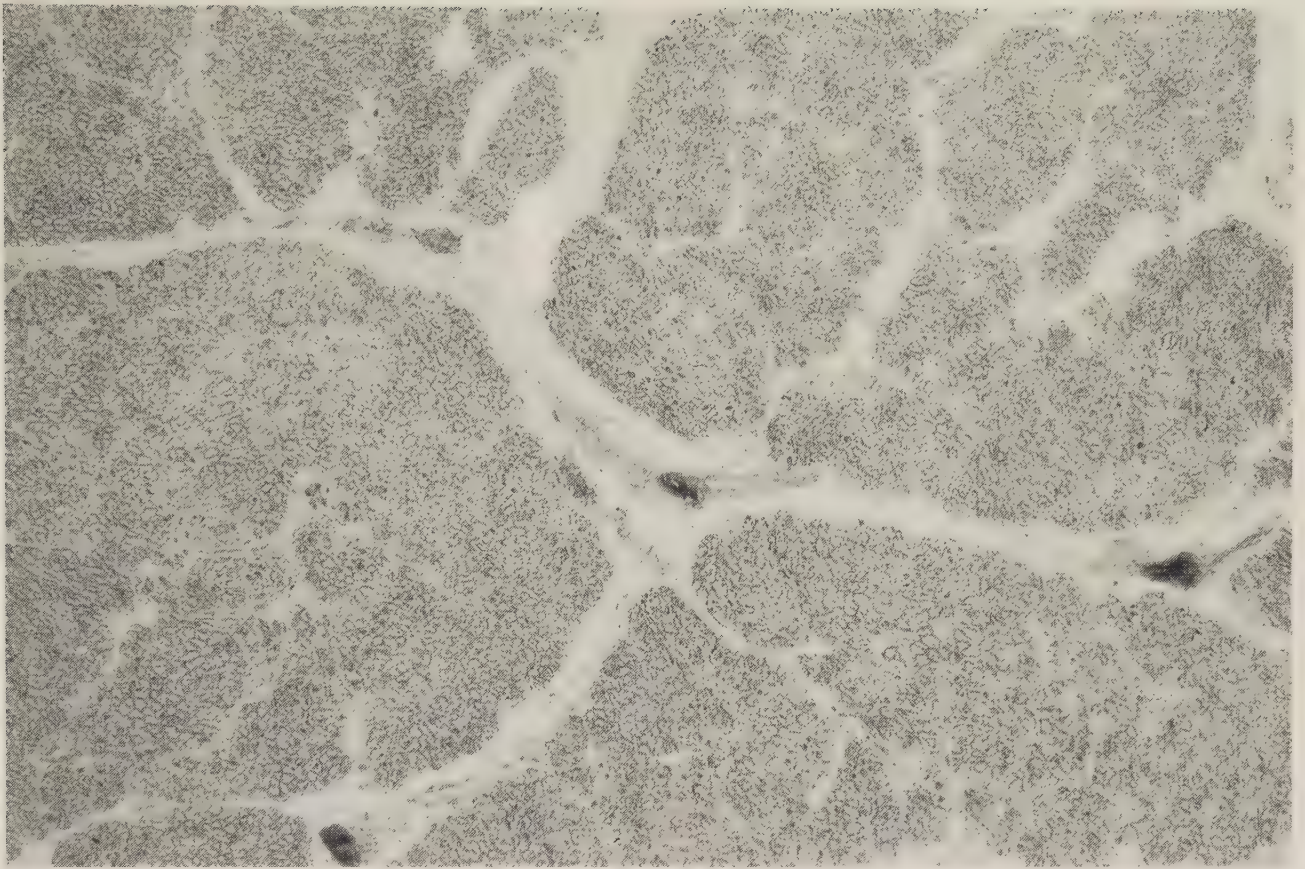


Abbildung 11

SDH - Darstellung

Vergr. 63 x

Histochemischer Normalbefund des Musculus
sphincter ani internus

In der SDH - Darstellung sieht man wenige,
vereinzelt liegende Ganglienzellen im inter-
muskulären Raum.

5. Diskussion

Der Musculus sphincter ani internus als terminale Fortsetzung der Ringmuskulatur der Darmwand besitzt aufgrund seines hohen Dauertonus die wichtigste Funktion in dem von Stelzner 1965 als Kontinenzorgan bezeichneten, die Kontinenz garantierenden, Organverband (Parks 75, Hansen 76, Duthie 82, Schärli 82, Holschneider 82, Stelzner 65). Die nervöse Versorgung des Sphincter internus erfolgt einmal intramural durch Ganglienzellen, die durch die craniocaudale Neuroblastenmigration (Okamoto 67,82) entstanden sind und in diesem am weitesten caudal gelegenen Darmanteil das Bild einer physiologischen Hypoganglionose zeigen (Fadda, Meier-Ruge, Munakata 78). Zum anderen erfolgt eine extramurale Innervation durch die parasympathische Zusatzversorgung aus den sacralen Segmenten S 2-4 (Meier-Ruge 72, Burleigh 83, Holschneider 82, Schuster 82, Frenckner 76, De Groat 72, Okamoto 82) und durch sympathische Fasern, die ebenso wie die parasympathischen zum großen Teil direkt an der glatten Muskulatur enden (Burnstock 73, Garrett 74, Baumgarten 72,73, Stelzner 74).

Aufgrund dieser Fakten war die Voraussetzung zur vergleichenden histotopochemischen Untersuchung des Musculus sphincter ani internus mit Schleimhautbiopsien des gleichen Patienten gegeben.

In der Vergangenheit wurde gesagt, daß der Sphincter internus ein ganglienzellfreies Organ sei und die Ursache seines hohen Dauertonus physiologisch so zu deuten sei, wie das enge Segment bei M. Hirschsprung (Stelzner 65,74, Baumgarten 72). Die hier vorgelegten Ergebnisse zeigen, daß der Sphincter internus kein ganglienzellfreies Organ ist und eine Aganglionose des Sphincter internus als pathologisch zu werten ist im Sinne eines M. Hirschsprung mit ultrakurzem Segment unter 3 cm. Die 1976 von Fadda und Daum gemachte Aussage, daß der Sphincter internus bei Aganglionose die gleichen histotopochemischen Charakteristika zeigt wie die Schleimhaut, konnte in diesen Ergebnissen wieder

bestätigt werden.

In dem vorliegenden Untersuchungsgut waren die Sphincteraganglionosen kombiniert mit einer Aganglionose vorgeschalteter Darmanteile. Pathogenetisch könnte dies bedeuten, daß eine Hemmung der craniocaudalen Neuroblastenmigration ab einer definierten Höhe immer eine Aganglionose aller abhängigen Partien oder des Sphincter allein mit sich bringt. Eine isolierte Aganglionose des Musculus sphincter ani internus war in unserem Untersuchungsgut allerdings nicht zu finden. Ursachen einer solchen Hemmung können dabei in einem Fehlen des Nerve growth factor oder in einem gestörten Microenvironment gesehen werden (Hendry 81, Burnstock 81). Pathophysiologisch könnte die Aganglionose des Sphincter internus so zu deuten sein, wie der M. Hirschsprung und das achale Verhalten des Sphincter im Sinne einer Relaxierungshemmung erklären.

Dieser pathophysiologische Aspekt kann aber wegen der Vielzahl der auf den Sphincter einwirkenden Faktoren nur ein wenn auch wichtiger Punkt des äußerst komplizierten nervösen Geschehens am Sphincter sein. Für die Klinik kann dies bedeuten, daß der Sphincter internus bei einem in der Schleimhaut diagnostizierten M. Hirschsprung immer in die Therapie mit einbezogen werden sollte, um eine bleibende Achalasie zu verhindern. Holschneider (82) stellte z. B. fest, daß in nur 20,6 % d. F. nach Megacolonoperationen mit dem Auftreten einer normalen Relaxierung zu rechnen ist. Das spricht für die o. g. Vermutungen.

Eine isoliert den Sphincter betreffende neuronale Dysplasie fand sich in einem Fall. Die anderen neuronalen Dysplasien des Sphincter waren kombiniert mit einer neuronalen Dysplasie der Rectumschleimhaut. Während die NID Typ B bei Motilitätsstörungen des Enddarms wegen fehlender Ausbildung von Druckrezeptoren zu einer hyperganglionären Adynamie und hypotonen Dilatation des Colons führt (Fadda 83, Meier-Ruge 85), scheint der Sphincter auf eine Nichtanlage und Störung seiner Ganglienzellen in gleicher Weise mit einer Achalasie zu antworten.

Wichtig bei der neuronalen Dysplasie ist das Wissen um die Ausreifungstendenz dieser Erkrankung. Bughaigis (1971) spricht von einer Ausreifungstendenz der Neuronen bis zum 5. Lebensjahr. Für die Klinik gilt aber, daß eine Ausreifung der Neuronen nur abgewartet werden kann, wenn es das Ausmaß der klinischen Symptomatik erlaubt. Anderenfalls kann auf eine Sphincterotomie nicht verzichtet werden. Bei neun Schleimhautbiosien mit Normalbefund fanden sich sechs Sphincteren mit Normalbefund und drei Sphincteren mit nicht klassifizierbaren histochemischen Veränderungen. In allen Fällen zeigte der Sphincter klinisch ein achales Verhalten. Leichte enzymhistochemische Veränderungen, die entweder die AchE-Aktivität oder die Ganglienzellen betreffen und nicht eindeutig zu den anderen Gruppen zuordnenbar sind, kennt man auch aus der bioptischen Diagnostik von Innervationsstörungen des Colons und Rectums. Diese nicht klassifizierbaren Veränderungen kann man im Sinne eines funktionell erhöhten Parasympathicotonus interpretieren. Bei diesen histochemischen Befunden sollte man in den HE-Färbungen nach einer Entzündung oder einer Fibrose suchen - tatsächlich zeigten eine Reihe von Sphincteren fibrotische Veränderungen, die an eine myogene Form der Sphincterachalasie denken ließ, aber nicht Gegenstand dieser Untersuchung waren. Pathophysiologisch könnte ein passager erhöhter Parasympathicotonus zu einer Tonuserhöhung des Sphincter internus beitragen. Einige Untersucher (Penninckx 73, Parks 69) bestätigen eine kontraktionsfördernde Wirkung von Acetylcholin auf den Sphincter. Allerdings findet man auch Ergebnisse anderer Untersucher, die für eine relaxierende Wirkung von Acetylcholin sprechen (Todorov 84). Lassmann beschreibt 1973 eine Hyperganglionose am oralen Ende einer Aganglionose. Andere Untersucher haben diesen Sachverhalt auch als neuronal intestinal Dysplasie Typ B mit terminaler Aganglionose oder als Hirschsprung-maskierte neuronale intestinale Dysplasie bezeichnet. In unserem Untersuchungsgut fand sich eine solche Kombination nicht. In dem Untersu-

chungsgut von Herrn Dr. med. B. Fadda, das zur vergleichenden Untersuchung zur Verfügung stand, waren zwei Aganglionosen des Sphincter gepaart mit einer NID Typ B, einem Krankheitsbild, das geprägt ist durch einen Summationseffekt hyperganglionärer Adynamie und aganglionärer Relaxierungsinsuffizienz. Für die Klinik ergibt sich hier das Problem, daß zuerst die NID Typ B diagnostiziert werden wird, die Aganglionose aber weiter bestehen bleibt und nicht adäquat therapiert werden wird, weil evtl. eine Ausreifung der NID abgewartet wird.

Adäquate Therapie bedeutet im Falle einer Aganglionose und nicht ausreifender neuronaler Dysplasie oder bei entsprechender klinischer Symptomatik immer Sphincteromyectomie und nicht Sphincterdilatation, da iatrogen gesetzte Läsionen zu sekundären Entzündungen und Fibrosen führen und so wiederum eine Achalasie bewirken können. Durch die Myectomie wird die Ruhedruckbarriere so gesenkt, daß sich Colon und Rectum entleeren können. Dabei birgt die Myectomie nicht die Gefahr einer bleibenden Inkontinenz in sich (Holschneider 82). Schärli fordert 1982 eine Standardisierung der Methoden in der Diagnostik, um Befunde verschiedener Untersucher vergleichbar zu machen. Dieses Ziel wird noch am ehesten in der pathologisch-anatomischen Diagnostik erreichbar sein. Wie schon erwähnt führten Befundkontrollen verschiedener Untersucher bei Anwendung der in dieser Arbeit tabellarisch niedergelegten histochemischen Kriterien zu den gleichen Befunden der Sphincteromyectomiepräparate.

6. Zusammenfassung

Dieser Arbeit lag die Frage zugrunde, ob eine neurogene Sphincterachalsie aufgrund histotopochemischer Charakteristika diagnostiziert werden kann.

In einer vorangestellten Literaturübersicht werden die wichtigsten Fakten über Embryogenese, Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie von Colon und Anorectum, sowie die histochemischen Befunde, die man hier bei congenitalen Innervationsstörungen erheben kann, dargestellt.

Es wurden 16 Sphinctermyectomiepräparate von Kindern mit 'Sphincterachalasie' histochemisch untersucht.

Zur Darstellung der AchE-Aktivität parasymphischer Fasern wurde die Methode nach Karnovsky und Routs angewandt und zur Darstellung der Ganglienzellen die SDH-Reaktion nach der Methode von Nachlas. Die histochemischen Befunde am Sphincter wurden verglichen mit den Befunden an distalen Rectumschleimhautbiopsien desselben Patienten.

Dabei ergaben sich am Sphincter die folgenden pathologischen Befunde, die den bekannten Veränderungen der Rectumschleimhaut bei Aganglionose und neuronaler intestinaler Dysplasie vergleichbar sind:

Im NORMALFALL zeigt:

die RECTUMSCHLEIMHAUT einzelne parasymphische Fasern in der Submucosa und in der Muscularis mucosae und keine parasymphischen Fasern in der Mucosa. Gelegentlich sind einzelne Ganglienzellen des Plexus submucosus zu sehen.

der MUSCULUS SPHINCTER ANI INTERNUS nur wenige feine und nur vereinzelt vergrößerte AchE-positive Fasern zwischen den glatten Muskelfaserbündeln, sowie vereinzelt Ganglienzellen.

Bei AGANGLIONOSE zeigt:

die RECTUMSCHLEIMHAUT eine typische Erhöhung parasymphischer Aktivität in Ringmuskulatur, Muscularis mucosae und Lamina propria.

der MUSCULUS SPHINCTER ANI INTERNUS eine massive Erhöhung der AchE-Aktivität pa-

rasymphischer Fasern zwischen den glatten Muskelfasern, sowie eine Vermehrung und Vergrößerung parasymphischer Fasern in den intermuskulären Septen.

Bei NEURONALER INTENSTINALER DYSPLASIE TYP B zeigt:

die RECTUMSCHLEIMHAUT eine Steigerung der AchE-Aktivität in Lamina propria, Muscularis mucosae und Ringmuskulatur, sowie eine Hyperplasie des Plexus submucosus.

der MUSCULUS SPHINCTER ANI INTERNUS eine mäßige Erhöhung der AchE-Aktivität parasymphischer Fasern in der Muskulatur und in den intermuskulären Septen, sowie anisomorphe Gruppen von Ganglienzellen.

Außer den drei vorgenannten Gruppen ergab sich am Musculus sphincter ani internus ein histochemisch nicht klassifizierbarer Befund, der sich als eine leichte Erhöhung der Ganglienzellzahl bei normaler parasymphischer Aktivität oder als eine leichte Erhöhung der AchE-Aktivität parasymphischer Fasern darstellte.

Von den insgesamt 16 Sphinctermyectomiepräparaten zeigten sich bei normalem Rectumschleimhautbefund 6 Normalbefunde, 3 histochemisch nicht klassifizierbare Befunde und 1 neuronale Dysplasie. In den 6 restlichen Fällen - 4 Schleimhautbiopsien mit NID Typ B und 2 Schleimhautbiopsien mit M. Hirschsprung - zeigte der Musculus sphincter ani internus ebenfalls eine neuronale Dysplasie oder eine Aganglionose.

7. Literatur

- Aldridge RT, Campbell PE (1968) Ganglion cell distribution in the normal rectum and anal canal. A basis for the diagnosis of Hirschsprung's disease by anorectal biopsy. *J. Pediatr. Surg.* 3: 475-90
- Almoyna CM, Claver M, Monero J, Contreras F (1978) Histochemical criteria for the Diagnosis of Hirschsprung's disease in rectal suction biopsies by acetylcholinesterase activity. *J. Pediatr. Surg.* 13: 351-52
- Ariel I, Vinograd I, Lernau OZ, Nissan S (1983) Rectal mucosal biopsy in aganglionosis and allied conditions. *Hum. Pathol.* 14: 991-95
- Ariel I, Hershtlag A, Lernau OZ, Nissyn S, Rosenmann E (1985) Hypoganglionosis of the myenteric plexus with normal Meissner's Plexus: a new variant of colonic ganglion cell disorders. *J. Pediatr. Surg.* 20: 90-2
- Baumgarten HG (1967) Über die Verteilung von Catecholaminen im Darm des Menschen. *Zschr. f. Zellforschung* 83: 133-46
- Baumgarten HG, Holstein AF, Owman CH (1970) Auerbach's Plexus of Mammals and Man: Electron Microscopic Identification of Three Different Types of Neuronal processes in Myenteric Ganglia of the Large Intestine from Rhesus Monkeys, Guinea-Pigs and Man. *Z. Zellforschung* 106, 376-97
- Baumgarten HG, Holstein AF, Stelzner F (1972) Unterschiede in der Innervation des Dickdarmes und des Sphincter ani internus bei Säugern und beim Menschen. *Erg.-Bd. Anat. Anz.* 130: 43
- Baumgarten HG, Holstein AF, Stelzner F (1973) Nervous Elements in the Human Colon of Hirschsprung's Disease. *Virchows Arch. Abt. A. Path. Anat.* 358: 113-36
- Beani L, Bianchi C, Crema A (1969) The effect of catecholamines and sympathetic stimulation on the release of ACh from the guinea-pig colon. *Br. J. Pharmacol.* 36: 1-17
- Biancani P, Walsh J, Behar J (1985) Vasoactive intestinal peptide: a neurotransmitter for relaxation of the rabbit internal anal sphincter. *Gastroenterology* 89: 867-74
- Bishop B, Garry RC, Roberts TDM, Todd JK (1956) Control of the external sphincter of the anus in the cat. *J. Physiol. London* 134: 229-40
- Bolande RP (1974) The Neurocristopathies, A Unifying Concept of Disease Arising in Neural Crest Maldevelopment. *Human pathology* 5: 409-29
- Bortoff A (1972) Digestion: Motility. *Ann. Rev. Physiol.* 24: 261-90
- Bouvier M, Gonella J (1981) Nervous control of the internal sphincter of the cat. *J. Physiol. (London)* 310: 457-69
- Braus M, Elze C (1960) Anatomie des Menschen, III. Bd., 2. Aufl. Springer Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg
- Bruch HP, Schmidt E (1980) Untersuchungen zur Biomechanik und zur nervalen Steuerung des Sphincter ani internus. *Langenbecks Arch. Chirug. (Suppl.)* 260
- Bülbring E, Okasi H, Tonita T (1981) Adrenergic mechanisms. In 'Smooth muscle' ed. Bülbring E, Brading AF, Arnold E. Ltd., London pp. 219-35
- Bughaigis AG, Emery J (1971) Functional obstruction of the intestine, due to neurological immaturity. *Progress in Pediatric Surg.* 3: 37-52
- Burleigh DE, D'Mello A (1983) Neural and pharmacological factors affecting motility of the internal anal sphincter. *Gastroenterology* 84: 409-17

- Burleigh DE (1983) Non-cholinergic, non-adrenergic inhibitory neurons in human internal sphincter muscle. *J. Pharm. Pharmacology* 35: 258-60
- Burnstock G, Costa M (1973) Inhibitory Innervation of the Gut. *Gastroenterology* 64: 141-44
- Burnstock G (1981) Current approach to the development of the autonomic nervous system. Ciba Foundation Symposium, Pitman Medical, London
- Chow CW, Chan WC, Yue PCK (1977) Histochemical criteria for the diagnoses of Hirschsprung's disease in rectal suction biopsies by acetylcholinesterase activity. *J. o. Pediatr. Surg.* Vol. 12, No. 5, 675-80
- Chow CW, Campbell PE (1983) Short segment Hirschsprung's disease as a cause of discrepancy between histologic, histochemical and clinical features. *J. o. Pediatr. Surg.* Vol. 18, No. 2: 167-71
- Code CF, Szurszewski JH (1970) The effect of duodenal and mid small bowel transection on the frequency gradient of the pacesetter potential in the canine small intestine. *J. Physiol.* 207: 281-89
- Daum R, Hecker WC, Hissen W (1970) The problem of continence following pediatric Operations in the anal and rectal area. *Am. J. Proctol.* 21:352-59
- Daum R (1976) Abschließende Stellungnahme zu den Bemerkungen Stelzners zur Arbeit 'Histochemische Untersuchungen des Sphincter ani internus' von Fadda B und Daum R. *Z. Kinderchirurgie* 19: 35
- Deucher F (1976) Rund um den Spincter: Kontinenzprobleme in der Dickdarmchirurgie. *Schw. Med. Wschr.* 106: 273
- Duhamel B (1965) Les achaliasies recto-anales. *Ann. Chir. Inf.* 6: 345-47
- Duhamel B (1969) Physiopathology of the internal anal sphincter. *Arch. dis. Child.* 44: 377
- Duthie HL, Gairns FW (1960) Sensory nerve endings and sensation in the anal region of man. *Br. J. Surg.* 47: 585
- Duthie HL (1975) Dynamics of the rectum and anus. *Clinics in Gastrointerology* Vol. 4, No. 3: 467
- Duthie HL (1982) Defaecation and the Anal Sphincter. *Clinics in Gastroenterology* 11: 621-31
- Earlam R (1985) A vascular cause for Hirschsprung's disease? *Gastroenterology* 88: 1274-6
- Eisenhammer S (1953) The internal sphincter, its surgical importance. *S. Afr. Med. J.* 27: 266
- Elema JD, de Vries JA, Voss LJM (1973) Intensity and proximal extension of AchE-activity in the mucosa of the rectosigmoid in Hirschsprung's disease. *J. Pediatr. Surg.* 8: 361
- Fadda B, Daum R (1976) Histochemical investigations of the Internal Sphincter ani. *Zschr. f. Kinderchir. u. Grenzgebiete* Bd. 19, Heft 1, Hippokrates Verlag Stuttgart
- Fadda B, Daum R, Fahr K (1976) Beitrag zur histochemischen Diagnose der schweren Obstitution. *Z. Kinderchir.* 18: 25
- Fadda B, Maier WA, Meier-Ruge W, Schärli A, Daum R (1983) Neuronale intestinale Dysplasie. Eine kritische 10-Jahres-Analyse klinischer und biopischer Diagnostik. *Z. Kinderchirurgie* 38: 305-11
- Fleischhauer K, Holstein AF (1966) Über das Fehlen von Ganglienzellen im Bereich des Musculus sphincter ani internus des Menschen. *Z. Zellforschung* 70: 515-18
- Frenckner B, Ihre T (1976) Influence of autonomic nerves of the internal anal sphincter in man. *Gut* 17: 306-12

- Frenckner B (1983) Internal anal sphincter response after electrical stimulation of the rectal myenteric nerve plexus in the rabbit. *Z. Kinderchir.* 38: 290-2
- Frenckner B (1983) Rectal myenteric nerve plexus stimulation in Hirschsprung's disease and in healthy children. *Z. Kinderchir.* 38: 396-9
- Gaillard D (1981) Le developpement normal et pathologique des plexus nerveux autonomes de l'intestin. *Arch. Fr. Pediatr.* 38: 61-67
- Garrett JR, Howard ER, Nixon HH (1969) Autonomic nerves in rectum and colon in Hirschsprung's disease. A cholinesterase and catecholamine histochemical study. *Arch. Dis. Child.* 44: 406-17
- Garrett JR, Howard ER, Jones W (1974) The internal sphincter in the cat: a study of nervous mechanisms affecting tone and reflex activity. *J. Physiol.* 243: 153
- Garrett JR, Howard ER (1981) Myenteric plexus of the hind-gut; developmental abnormalities in humans and experimental studies. *Ciba Foundation Symposium* pp. 326-54, Pitman Medical, London
- Gemsensjäger E, Ohnacker H (1972) Die Sklerose des sphincter ani internus. *Schw. med. Wschr.* 102: 336
- Gemsensjäger E (1981) Klinische und apparative Untersuchung der Kontinenzfunktion. *Schweizer Rundschau Medizin (Praxis)* 70: 647
- Gershon MD, Erde SM (1981) The Nervous System of the Gut. *Gastroenterology* 80, 1571-95
- Goetze O (1951) Chirurgische Beobachtungen zur vegetativen Innervation der Beckenorgane, speziell des After-Schließmuskels. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 166: 177
- Golenhofen K (1978) Die myogene Basis der glattmuskulären Motorik. *Klin. Wschr.* 56: 211
- Groat de WC, Krier J (1978) The sacral parasympathetic reflex pathway regulating colonic motility and defaecation in the cat. *J. Physiol. (London)* 276: 481
- Gullotta F, Straaten G (1977) Hirschsprung'sche Krankheit mit gleichzeitiger Aganglionose und sogenannter neuronaler Colondysplasie. *Z. f. Kinderchir.* 20: 42-49
- Hamilton WJ, Mossman HW (1972) *Human Embryology*. Williams and Wilkins, Baltimore.
- Hansen HH (1976) Die Bedeutung des Musculus canalis ani für die Kontinenz und anorectale Erkrankungen. *Langenbecks Arch. Chir.* 341: 23-37
- Hecker WC, Holschneider A, Fendel H, Schauer A, Meister B, Beigé H (1973) Die chronische Obstipation beim Kind durch Analsphincterachalasie. *Dtsch. med. Wschr.* 98: 2334-40
- Hendry IA, Hill CE, Bonyhady RE (1981) Interactions between developing autonomic neurons and their target tissues. *Ciba Foundation Symposium* 83, Pitman Medical London
- Henry MM, Thomson JP (1984) The anal sphincter. *Scand. J. Gastroenterol.* 93: 53-7
- Hirst GDS, Mc Kirdy HC (1973) A nervous mechanism for descending inhibition in guinea-pig small intestine. *J. Physiol.* 238: 120-43
- Hochuli R, Egli R, Segmüller G, Allgöwer M (1963). Die Spaltung des Musculus sphincter ani internus nach Eisenhammer bei Analfissuren, Fisteln und Hämorrhoiden. *Helv. chir. Acta* 30: 30
- Holman ME (1968) Introduction to electrophysiology of visceral smooth muscle. *Handbook of Physiol Sect. 6 Vol. IV*, pp. 1665-1708. Am. Physiol. Soc. Washington

- Holschneider AM, Hecker WC, Fendel H (1973) Die chronische Obstipation im Kindesalter unter besonderer Berücksichtigung der Analsphincterachalasie. *Pädiatrische Praxis* 13: 595
- Holschneider AM (1974) Elektromyographische Untersuchungen der Musculus sphincter ani internus und externus in Bezug auf die anorectale Manometrie. *Langebeck's Arch. Klin. Chir.* 333: 303
- Holschneider AM, Schauer A, Meister P (1976) Ergebnisse der Sphinctermyotomie bei Analsphincterachalasien; Histologie und postoperative Kontinenz. *Chirurg* 47: 294-300
- Holschneider AM (1982) Megacolon congenitum Hirschsprung. Die derzeitige Auffassung über Pathophysiologie und Therapie. *Med. Welt* 33: 210-13
- Holschneider AM (1982) Hirschsprung's Disease. Hippokrates Verlag Stuttgart
- Holschneider AM (1984) Spätuntersuchungsergebnisse nach Megacolonoperationen. *Monatsschr. Kinderheilk.* 132(5): 258-63
- Hüther W (1954) Die Hirschsprung'sche Krankheit als Folge einer Entwicklungsstörung der intramuralen Ganglien. *Beitr. path. Anat.* 114: 161-91
- Ikawa H, Yohohama J, Morikawa Y, Hayashi A, Katsumata K (1980) A quantitative study of acetylcholine in Hirschsprung's disease. *J. Pediatr. Surg.* 15: 48-51
- Johnson LR (1981) Physiology of the Gastrointestinal Tract. Raven Press, New York.
- Karnovsky MJ, Roots L (1964) A 'direct-coloring' Thiocholine Method for Cholinesterase. *J. Histochem. Cytochem.* 12: 219-21
- Langman J (1980) Medizinische Embryologie. Thieme Verlag Stuttgart.
- Larsson LT, Malmfors G, Sundler F (1983) Peptidergic Innervation in Hirschsprung's Disease. *Z. Kinderchir* 38: 301
- Lassmann G, Wurnig P (1973) Lokale Ganglienzellenhyperplasie in der Submucosa am oralen Ende des aganglionären Segmentes bei M. Hirschsprung. *Z. Kinderchir.* 12: 236
- Le Douarin NM, Teillet MA (1973) The migration of neuralcrest cells to the wall of the digestive tract in avian embryo. *J. Embryol. exp. Morph.* Vol. 30: 31-48
- Le Douarin NM (1981) Plasticity in the development of the peripheral nervous system. Ciba Foundation Symposium 83. Pitman Medical, London.
- Leutenegger F (1969) Untersuchungen des Musculus sphincter ani internus auf Ganglienzellen. *Schweiz. med. Wschr.* 99: 1431-32
- Loening-Baucke V, Pringle KC, Ekwo EE (1985) Anorectal manometry for the exclusion of Hirschsprung's disease in neonates. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nurt.* 4(4): 596-603
- Lynn HB, van Heerden JA (1975) Rectal Myectomy in Hirschsprung's Disease. A Decade of Experience. *Arch. Surg.* 110: 991-94
- Mackel R (1979) Segmental an descending control of the external urethral and anal spincter in the cat. *J. Physiol. (London)* 294: 105
- Martinez-Almoyna C, Monero J (1977) Rectal biopsy in ultrashort segments (Hirschsprung's disease). *Z. Kinderchir.* 22: 152
- Mc Gregor GP, Bishop AE, Blank MA, Christofides ND, Yiangou Y, Polak JM, Bloom SR (1984) Comparative distribution of vasoactive intestinal polypeptide (VIP), substance P and Phi in the enteric sphincters of the cat. *Experientia* 40: 469-71

- Meier H, Willital GH (1982) Stuhlentleerungsschwierigkeiten bei Kindern. Diagnostische Trias. Med. Welt 33: 1231-7
- Meier-Ruge W (1967) Zur Pathologie und bioptischen Diagnostik des M. Hirschsprung. Verh. dt. Ges. Path. 51: 323-28
- Meier-Ruge W (1973) Fortschritte der morphologischen Diagnostik des M. Hirschsprung. Pädiatrische Fortbildungskurse Praxis 36: 80-97
- Meier-Ruge W (1974) Hirschsprung's disease: Its aetiology, pathogenesis and differential diagnosis. Curr. Top. Path. 59: 131-79
- Meier-Ruge W (1983) Zur Pathogenese anorectaler Anomalien und Dysganglionosen. In 'Anorectale Fehlbildungen', Hrsg.: Hofmann von Kapp-herr S, Gustav Fischer Verlag
- Meier-Ruge W (1985) Ultrashort segment Hirschsprung's disease. An objective picture of the disease substantiated by biopsy. Z. Kinderchir. 40: 146-50
- Meier-Ruge W (1985) Angeborene Dysganglionosen des Colon. Der Kinderarzt 16(2): 151-63
- Meier-Ruge W, Schärli AF (1986) The epidemiology and enzyme histotopochemical characterization of ultrashort segment Hirschsprung's disease. Pediatr. Surg. Intern. 1: 37-42
- Meunier P, Molland P, Jaubert de Beaujeu M (1976) Manometric studies of anorectal disorders in infancy and childhood: an investigation of the physiopathology of continence and defaecation. Br. J. Surg. 63: 402
- Meunier P, Molland P (1977) Control of the internal anal sphincter (Manometric studies with human objects) Pflügers Arch. 370: 233-39
- Moore TC, Landers DB, Lachman RS, Ament ME (1979) Hirschsprung's disease discordant in monozygotic Twins: A study of possible environmental factors in the production of Aganglionosis. J. Pediatr. Surg. 14(2): 158
- Munakata K, Okabe I, Morita K (1978) Histologic studies of retrocolic aganglionosis and allied diseases. J. Pediatr. Surg. 13: 67-75
- Nachlas NM, Tsou KC, De Souza E, Cheng CS (1957) Cytochemical Demonstration of Succinic Dehydrogenase by the use of an new p-Nitrophenyl substituted Ditertrazole. J. Histochem Cytochem. 5: 420-36
- Nachlas NM, Margulies SJ (1960) Sites of electron transfer tetrazolium salts in the succinoxidase system. J. Biol. Chem 235: 2739-43
- Netter FH, Oppenheimer E (1962) Digestive System Part III Lower Digestive Tract. Ciba Collection of Medical Illustrations Vol. 3
- Neya T, Takaki M, Nakayama S (1984) Mechanism of rectal contraction mediated by sympathetic efferents from rectoanal pelvic afferents in guinea-pigs. Acta Medica Okayama 38: 21-7
- Nixon HH, Lake B (1982) 'Not Hirschsprung's disease' - rare conditions with some similarities. South African Journal of Surgery Vol 20 No. 2
- Okamoto E, Ueda T (1967) Embryogeneses of intramural ganglia of the gut and its relation to Hirschsprung's disease. J. Pediatr. Surg. 2: 437-43
- Okamoto E, Iwasaki T, Kakutani T, Ueda T (1967) Selective destruction of the myenteric plexus: its relation to Hirschsprung's disease, achalasia of the esophagus and hypertrophic pyloric stenosis. J. Pediatr. Surg. 2: 444
- Okamoto E, Satani M, Kuwata K (1982) Histologic and embryologic studies on the innervation of the pelvic viscera in patients with Hirschsprung's disease. Surgery, Gynecology and Obstetrics 155: 823-29

- Okasora T, Okamoto E, Kuwata K (1983) Serum and Erythrocyte Acetylcholinesterase in Hirschsprung's disease. *Z. Kinderchir.* 38: 298-300
- Okasora T, Okamoto E (1986) Electrophysiological and pharmacological study on innervation of the aganglionic colon in Hirschsprung's disease of human and murine model. *Z. Kinderchir.* 41: 93-96
- Penninckx F (1981) Morphological and physiological aspects of anal function. Thesis, University of Belgium, Leuven
- Percy JP, Swash M, Neill MF, Parks AG (1980) Electrophysiological study of motor nerve supply of pelvic floor. *Lancet* 1: 16
- Percy JP, Parks AG (1981) The nerve supply of the pelvic floor. *Rundschau Med. (Praxis)* 70: 640
- Puri P, Lake BD, Nixon HH, Mishalany H, Clai-reaux AE (1977) Neuronal colonic dysplasia: An unusual association of Hirschsprung's disease. *J. Pediatr. Surg.* Vol. 12, No. 5, 681
- Reichel H (1960) Muskelphysiologie, Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer Verlag
- Ruedi TP, Allgöwer M (1970) Sphincterotomie nach Eisenhammer bei gutartigen Analleiden. *Chirurg* 41: 150
- Schärli AF, Kiesewetter WB (1970) Defaecation an Continence: Some new concepts. *Dis. Colon Rectum* 13: 107
- Schärli AF (1971) Die angeborenen Mißbildungen des Rektums und Anus. Hans Huber Verlag
- Schärli AF, Meier-Ruge W (1981) Localized and disseminated forms of neuronal intestinal dysplasia mimicking Hirschsprung's disease. *J. Pediatr. Surg.* 16: 2
- Schärli AF, (1982) Korrelation zwischen manometrischen, pharmakologischen und pharmakodynamischen Befunden des Rektums und Anorektums. *Zentralbl. Chir.* 107: 1287-94
- Schiller U, Schlemminger R (1980) Welchen Anteil hat der Musculus sphincter ani externus und Musculus puborectalis an der analen Druckzone? *Langbeck's Arch. Chir. (Suppl.)*
- Schiller LR, Santa Ana CA, Schmulen AC, Hendler RS, Harford WV (1982) Pathogenesis of faecal incontinence in diabetes mellitus: evidence for internal anal sphincter dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 307: 1666-71
- Schuster MM, Hendrix TR, Meneloff AI (1963) The internal anal sphincter response. *J. Clin. Invest.* 42
- Schuster MM (1968) Motor action of rectum and anal spincter in continence and defaecation. *Handbook of Physiology, Sect. 6, Alimentary canal IV.* Am. Phys. Soc., Washington
- Shafik A (1975) A new concept of the anatomy of the anal sphincter mechanism of the physiology of defaecation: II. Anatomy of the levator ani muscle with special reference to puborectalis. *Invest. Urol.* 13: 175-82
- Shafik A (1982) XIV. Anal canal. A fallacious embryological and anatomical entity. *Am. J. Prctol. Gastroenterol. Colon Rectal Surg.* 33: 14-30
- Snnoks SJ, Swash M (1986) The innervation of the muscles of continence. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 68: 45-9
- Stach W (1975) Nervengeflechte und Nervenzellen der Dickdarmwand. *Zentralbl. Chir.* 100: 75
- Stelzner F (1960) Über die Anatomie des analen Sphincterorgans, wie sie der Chirurg sieht. *Z. Anat. Entw. Gesch.* 121: 525

Stelzner F (1965) Kontinenz, Superkontinenz und Inkontinenz im Anorektalbereich. Dtsch. Med. Wschr. 90: 2275

Stelzner F, Baumgarten HG, Holstein AF (1974) Die Bedeutung des Sphincter internus für die Analkontinenz. Langenbeck's Arch. Klin. Chir. 336: 35

Stelzner F (1976) Stellungnahme zur Arbeit Fadda und Daum über den Sphincter ani internus. Z. Kinderchir. 19: 30-37

Tagart REB (1966) The anal canal and rectum: their varying relationship and its effect on anal continence. Dis. Colon Rectum 9: 449-52

Taguchi T, Tanaka K, Ikeda K (1983) Zweifache segmentale Aganglionose mit oligoganglionärem Colon ascendens. Z. Kinderchir. 38, 312-15

Taguchi T, Tanaka K, Ikeda K (1983) Peptidergic innervation irregularities in Hirschsprung's disease. Virch. Arch. A. Path. Anat. 401: 223-35

Taguchi T, Tanaka K, Ikeda K (1985) Fibromuscular dysplasia of arteries in Hirschsprung's disease. Gastroenterology 88: 1099-103

Todorov L, Papasova M (1984) Neurotransmitter interactions in smooth muscles from cat internal anal sphincter (in vitro experiments). Acta Physiol. Pharmacol. Bulg. 10: 3-12

Toorman J, Bots G, Vio P, (1977) Acetylcholinesteraseactivity in rectal mucosa of children with obstipation. Virchows Arch. A. Path. Anat. and Histol. 376: 159-64

Ustach TJ, Tobon F, Hambrecht T, Bass DD, Schuster MM (1970) Electrophysiological aspects of human sphincter function. J. Clin. Invest. 49: 41-8

Van der Staak FHJ (1981) Reliability of the acetylcholinesterase reaction in rectal mucosal

biopsies for the diagnosis of Hirschsprung's disease. Z. Kinderchir. 34: 36-41

Wakely PE, Mc Adams AJ (1984) Acetylcholinesterase Histochemistry and the diagnosis of Hirschsprung's disease: A three and a half year experience. Pediatric Pathology 2: 35-46

Wankling WF, Brown BH, Collins CD, Duthie HL (1968) Basal electrical activity in the anal canal in man. Gut 9: 457-60

Weinberg AG (1975) Hirschsprung's disease - A pathologists view. Perspect. Pediatr. Pathol. 2: 207

Wood JD, Mayer CJ (1978) Intracellular study of electrical activity of Auerbach's plexus in guinea-pig small intestine. Pflüger's Archiv 374: 265-75

Wood JD (1981) Physiology of the enteric nervous system. In 'Physiology of the gastrointestinal tract', ed. by Johnson LR, Raven Press, New York

Tabellarischer Lebenslauf

Name	Joachim Peter Welskop
	Sohn der Kaufmannseheleute Walter Georg Welskop und Hedwig Katharina Welskop, geb. Kimmlinger
Geburtsdatum und -ort	19.01.1957, 5500 Trier
Wohnort	Schöndorfer Straße 59, 5500 Trier
1962 - 1966	Grundschule St. Paulin, 5500 Trier
1966 - 1975	Max-Planck-Gymnasium, 5500 Trier
27.05.1975	Erwerb der allgemeinen Hochschulreife
01.07.1975 - 30.06.1977	Bundeswehr, Reserveoffizierslaufbahn
01.07.1977 - 31.07.1979	Ausbildung im elterlichen Betrieb
01.09.1978 - 30.03.1979	Kaufmännische Ergänzungsschule mit Abschluß
01.08.1979 - 18.03.1981	Ausbildung zum Bankkaufmann bei der Stadtsparkasse Trier mit abgeschlossener Ausbildung
01.04.1981	Studium der Humanmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
17.08.1983	Ärztliche Vorprüfung
26.03.1985	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
01.12.1985	Übernahme des Dissertationsthemas
24.03.1987	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
04.05.1987 - 05.05.1988	Student im Praktischen Jahr am Mutterhaus der Borromäerinnen in Trier
17.05.1988	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
26.05.1988	Erteilung der Approbation als Arzt
01.09.1988 - heute	Weiterbildung zum Facharzt für Anästhesiologie am St. Vincenz- und Elisabeth-Hospital in 6500 Mainz

Herrn Prof. Dr. med. H. Müntefering
möchte ich an dieser Stelle für die
freundliche Überlassung des Themas, sowie
für die gewährte Unterstützung danken.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. W. Meier-Ruge
und Herrn Prof. Dr. med. B. Fadda für die Beratung
in wissenschaftlichen Fragestellungen und meinen Eltern
für die finanzielle Unterstützung.

